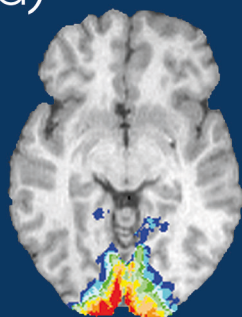
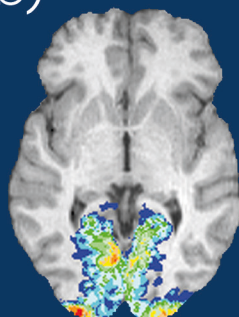




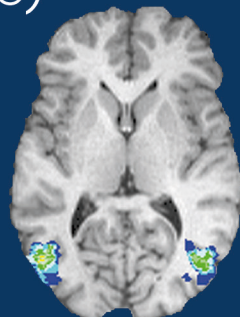
a)



b)



c)



Visuell evozierte Antworten der corticalen Areale V1/V2 und V5/MT nach Schachbrettmusterumkehrreizung – Magnetenzephalographische Untersuchungen in Kombination mit cytoarchitektonischen Wahrscheinlichkeitskarten

Birgit Utako Barnikol

Forschungszentrum Jülich GmbH
Institut für Neurowissenschaften und Medizin (INM)

Visuell evozierte Antworten der corticalen Areale V1/V2 und V5/MT nach Schachbrett- musterumkehrreizung – Magnetenzephalo- graphische Untersuchungen in Kombination mit cytoarchitektonischen Wahrscheinlich- keitskarten

Birgit Utako Barnikol

Schriften des Forschungszentrums Jülich
Reihe Gesundheit / Health

Band / Volume 23

ISSN 1866-1785

ISBN 978-3-89336-615-6

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek.
Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der
Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte Bibliografische Daten
sind im Internet über <<http://dnb.d-nb.de>> abrufbar.

Herausgeber
und Vertrieb: Forschungszentrum Jülich GmbH
Zentralbibliothek, Verlag
D-52425 Jülich
Telefon (02461) 61-5368 · Telefax (02461) 61-6103
e-mail: zb-publikation@fz-juelich.de
Internet: <http://www.fz-juelich.de/zb>

Umschlaggestaltung: Grafische Medien, Forschungszentrum Jülich GmbH

Druck: Grafische Medien, Forschungszentrum Jülich GmbH

Copyright: Forschungszentrum Jülich 2010

Schriften des Forschungszentrums Jülich
Reihe Gesundheit / Health Band / Volume 23

D 38 (Diss. Köln, Univ., 2005)

ISSN 1866-1785
ISBN: 978-3-89336-615-6

Alle Rechte vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (Druck, Fotokopie oder in einem anderen Verfahren) ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme verarbeitet, vervielfältigt oder verbreitet werden.

Danksagung

Mein Dank gilt meinen Eltern, die mir das Studium der Humanmedizin ermöglicht und mir die Faszination für die wissenschaftliche Arbeit nahegebracht haben.

Herrn Universitätsprofessor Dr. med. Dr. rer. nat. Peter Alexander Tass, Leiter der Arbeitsgruppe Magnetenzephalographie (MEG) & Hirnschrittmacher im Institut für Medizin am Forschungszentrum Jülich und koordinierender Direktor des virtuellen Instituts für Neuromodulation (Forschungszentrum Jülich und Universität zu Köln), danke ich für die Vergabe des Dissertationsthemas und die exzellente Betreuung dieser Arbeit, die mir ein fundiertes Verständnis wissenschaftlicher Themen und die freie Entfaltung eines eigenständigen und kreativen wissenschaftlichen Denkens und Arbeitens ermöglicht hat.

Herrn Universitätsprofessor Dr. med. Karl Zilles, leitender Direktor des Instituts für Medizin des Forschungszentrums Jülich, leitender Direktor am Cécile & Oskar Vogt (C. & O. Vogt) Institut für Hirnforschung und Inhaber des Lehrstuhls für Hirnforschung an der Heinrich-Heine-Universität zu Düsseldorf, danke ich für die Ermöglichung der Anwendung cytoarchitektonischer Wahrscheinlichkeitskarten im Rahmen dieser Studie und die Unterstützung und Förderung meiner Arbeit durch seinen richtungsweisenden wissenschaftlichen Rat und wertvolle Hinweise bei Fragen zur Neuroanatomie und zur Funktionalität des Zentralen Nervensystems.

Herrn Universitätsprofessor Dr. med. Volker Sturm, leitender Direktor der Klinik für Stereotaxie und funktionelle Neurochirurgie an der Universität zu Köln, danke ich für die Ermöglichung meiner Promotion im Zentrum für Neurochirurgie Klinik für Stereotaxie und funktionelle Neurochirurgie an der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln und die Unterstützung meiner klinischen und wissenschaftlichen Tätigkeit.

Herrn Universitätsprofessor Dr. rer. nat. Michael Niedeggen vom Institut für experimentelle Psychologie an der Heinrich-Heine-Universität zu Düsseldorf danke ich für die fruchtbaren Diskussionen in den Bereichen der Elektrophysiologie, Neurophysiologie & Neuropsychologie und die Unterstützung bei statistischen Fragestellungen.

Herrn Dr. rer. nat. Guido Hesselmann, wissenschaftlicher Mitarbeiter im Institut für experimentelle Psychologie bei Herrn Universitätsprofessor Dr. rer. nat. Michael Niedeggen an der Heinrich-Heine-Universität zu Düsseldorf, danke ich für seinen Beitrag bei der Umsetzung der visuellen Stimulationsparadigmen dieser Studie.

Frau Universitätsprofessorin Dr. med. Katrin Amunts, Leiterin der Arbeitsgruppe Brain Mapping im Institut für Medizin am Forschungszentrum Jülich, danke ich für die Zurverfügungstellung der cytoarchitektonischen Wahrscheinlichkeitskarten BA 17 (V1), BA 18 (V2) und hOc5 (V5/MT), die Diskussionen im Bereich der Neuroanatomie und die freundliche Bereitstellung von Hirnschnitten und neuroanatomischen Atlanten.

Den Mitarbeitern der Arbeitsgruppe Brain Mapping des Forschungszentrums Jülich, insbesondere Herrn Dr. med. Aleksandar Malikovic, Herrn Hartmut Mohlberg und Frau Ferdag Kocaer, danke ich für ihren Beitrag bei der Umsetzung der Anwendung cytoarchitektonischer Wahrscheinlichkeitskarten in Kombination mit MEG im Rahmen dieser Arbeit.

Mein Dank gilt den Mitgliedern der Arbeitsgruppe MEG & Hirnschrittmacher im Institut für Medizin am Forschungszentrum Jülich für die Unterstützung bei der Durchführung dieser Studie:

Frau Andrea Muren und Herrn Frank Boers danke ich für ihren Beitrag bei der Durchführung der MEG-Messungen und der Signal-Vorverarbeitung.

Herrn Dr. rer. nat. Jürgen Dammers danke ich für die Hilfe bei Softwarefragen und die Unterstützung bei statistischen Überlappings- und Distanz-Berechnungen der Anatomie-basierten Ergebnisse dieser Studie.

Herrn Dr. rer. nat. Thomas Fieseler danke ich für die technische Unterstützung bei UNIX-Fragen.

Herrn Stefan Wuttich danke ich für die Unterstützung bei der Anfertigung einer neuroanatomischen Abbildung im Rahmen dieser Arbeit und die Hilfe bei Softwarefragen.

Herrn Boris Lysyanski danke ich für die Unterstützung bei der LaTeX-Formatierung dieser Arbeit.

An dieser Stelle möchte ich auch Herrn Universitätsprofessor Dr. med. Wolfgang Gaebel, leitender Direktor der Rheinischen Kliniken für Psychiatrie und Psychotherapie an der Heinrich-Heine-Universität zu Düsseldorf, für die Ermöglichung meiner psychiatrisch-wissenschaftlichen Tätigkeit in der Arbeitsgruppe MEG & Hirnschrittmacher am Forschungszentrum Jülich im Rahmen meines Studiums der Humanmedizin danken.

Mein Dank gilt in diesem Zusammenhang sowohl Frau Andrea Muren für ihre freundliche und hilfsbereite Einarbeitung in die komplexe Signal-Vorverarbeitung von MEG-Daten als auch den wissenschaftlichen Mitarbeitern an den Rheinischen Kliniken für Psychiatrie und Psychotherapie der Heinrich-Heine-Universität zu Düsseldorf:

Herrn Professor Dr. med. Markus Streit danke ich für die Einarbeitung in die MEG-Datenanalyse und Betreuung einer MEG-Studie an Schizophrenie-Patienten.

Herrn Dr. rer. nat. Jürgen Brinkmeyer danke ich für die Unterstützung bei Software-Fragen.

Herrn Dr. rer. nat. Thorsten Sinnemann danke ich für die Einarbeitung in die MEG-Daten-Vorverarbeitung.

Herrn William Blum danke ich für die Zusammenarbeit im Rahmen der MEG-Untersuchungen an psychiatrischen Patienten.

Herrn Dr. rer. nat. Harald Cocholacs, leitender Techniker und Physiker der Firma 4D NeuroImaging (Europa-Büro, Aachen) danke ich für die Diskussionen im Bereich der physikalischen Grundlagen der Magnetenzephalographie und die detaillierten technischen Erläuterungen zum MAGNES 2500 WH System der Firma 4-D Neuroimaging (San Diego, USA).

Herrn Universitätsprofessor emeritus Hans-Joachim Freund, leitender Direktor emeritus der Klinik für Neurologie an der Heinrich-Heine-Universität zu Düsseldorf, gilt mein besonderer Dank für die bereichernden Diskussionen im Bereich der Neurophysiologie und die Förderung meiner beruflichen Entwicklung durch seine neurologisch-diagnostische und neurowissenschaftliche Anleitung und Lehre am Institut für Medizin des Forschungszentrums Jülich, an der Klinik für Stereotaxie und funktionelle Neurochirurgie der Universität zu Köln und am International Institute of Neuroscience (INI) in Hannover, die mir den Zugang zu einer inspirierenden klinisch-wissenschaftlichen Tätigkeit ermöglicht hat.

Inhaltsverzeichnis

1	Einführung und Zielsetzung der Arbeit	1
2	Einleitung	7
2.1	Magnetenzephalographie (MEG)	7
2.2	Cytoarchitektonische Wahrscheinlichkeitskarten	15
2.3	Visuell evozierte Potentiale (VEPs) und visuell evozierte Magnetfelder (VEFs) bei Schachbrettmusterumkehrreizung	23
2.4	Fragestellung	26
3	Material und Methoden	27
3.1	Magnetenzephalographie (MEG)	27
3.2	Cytoarchitektonische Wahrscheinlichkeitskarten der visuellen corticalen Areale BA 17 (V1), BA 18 (V2) und hOc5 (V5/MT)	30
3.3	Experiment	33
3.3.1	Probandenkollektiv	33
3.3.2	Schachbrettmusterumkehrreizung	34
3.3.3	MEG Messung	35
3.3.4	Anpassung Magnetenzephalographischer (MEG) und Magnetreso- nantomographischer (MRT) Daten	36
3.4	Datenanalyse	36
3.4.1	Vorverarbeitung der MEG-Signale	36

3.4.2	Magnetfeld-Tomographie (MFT)	38
3.4.3	Bestimmung der Regions Of Interest (ROIs)	39
3.5	Anatomische Identifikation aktiver Generatoren mittels cytoarchitektonischer Wahrscheinlichkeitskarten	39
3.5.1	Anpassung von cytoarchitektonischen Wahrscheinlichkeitskarten und MRT-Daten	39
3.5.2	Orte maximaler Aktivierung	42
3.5.3	Überlappung zwischen ROI und cytoarchitektonischer Wahrscheinlichkeitskarte	42
3.5.4	Mittlerer Voxel-zu-Voxel-Abstand zwischen ROI und cytoarchitektonischer Wahrscheinlichkeitskarte	44
3.5.5	Minimaler Abstand zwischen maximaler MFT-Aktivierung und cytoarchitektonischer Wahrscheinlichkeitskarte	44
3.5.6	Verhältnis der anatomisch gewichteten Aktivierung in V1 und V2 . .	44
3.6	Latenzen und Normierung	48
4	Ergebnisse	51
4.1	Corticale Generatoren der zugrundeliegenden VEFs	51
4.1.1	Anatomische Identifikation der Generatoren	51
4.2	Zeitgänge und Amplituden der ermittelten stimulusgekoppelten Antworten	57
4.2.1	Latenzen	57
4.2.2	Verhältnis der anatomisch gewichteten Aktivierung in V1 und V2 . .	60
4.2.3	Amplituden der normierten Aktivierungen	61
4.2.4	Gruppenmittelwerte der Stimulus- gekoppelten Antworten in V1/V2 und V5	64
5	Diskussion	67
5.1	Anatomische Identifikation der corticalen Generatoren	67
5.2	Differenzierung zwischen Aktivierungen in V1 und V2	70

5.3	Normierte Aktivierung	72
5.4	Interpretation der ermittelten VEF Komponenten	73
5.4.1	N75m-Komponente mit Generator in V1/V2:	74
5.4.2	P100m-Komponente mit Generator in V1/V2:	75
5.4.3	N145m Komponente mit Generatoren in V1/V2:	77
5.4.4	P100- und N145-Komponente mit Generator in V5:	78
5.5	Interpretation der VEF Komponenten in Bezug auf die Konnektivität in der visuellen Reizverarbeitung	84
5.5.1	N75m-Komponente mit Generator in V1:	84
5.5.2	P100m-Komponente mit Generator in V1:	85
5.5.3	N145m-Komponente mit Generator in V1:	86
5.5.4	N75m-Komponente mit Generator in V2:	88
5.5.5	P100m-Komponente mit Generator in V2:	88
5.5.6	P100m- und N145m-Komponente mit Generator in V2:	89
5.5.7	P100-Komponente mit Generator in V5:	90
5.5.8	N145m-Komponente mit Generator in V5:	92
5.5.9	Schlussfolgerung	95
6	Zusammenfassung	99
7	Literaturverzeichnis	101
8	Vorabveröffentlichungen zu den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit	129
9	Anhang: Zeitpunkte und relative Amplituden der Aktivierungen in V1 und V5	131
10	Lebenslauf	135

Kapitel 1

Einführung und Zielsetzung der Arbeit

Ziel dieser Arbeit ist die präzise anatomische Identifikation der corticalen Quellen visuell evozierter magnetischer Felder (VEFs) bei Schachbrettmusterumkehrreizung und die Bestimmung der zugehörigen Zeitgänge.

Durch visuelle Stimulation mit Schachbrettmusterumkehrreizung werden cerebrale Neuronenpopulationen aktiviert. Die Aktivierung cerebraler Neuronenpopulationen führt dazu, daß im Gehirn Ströme fließen. Diese Hirnströme produzieren Magnetfelder, welche als Korrelate der elektrischen Signalübertragung neuronaler Hirnzellen zu verstehen sind und mittels Magnetenzephalographie (MEG) nicht-invasiv außerhalb des Kopfes gemessen werden können [Hämäläinen et al., 1993] (siehe Abb. 2.1 auf Seite 8). Durch Verwendung geeigneter Rückrechnungsverfahren lassen sich die, den gemessenen Magnetfeldern zugrundeliegenden Ströme, im Gehirn lokalisieren [Hämäläinen et al., 1993]. Das in der vorliegenden MEG-Studie angewandte Rückrechnungsverfahren Magnetfeld-Tomographie (MFT) [Ioannides et al., 1990] ermöglicht es, den im Rahmen einer Reizantwort in jedem cerebralen Volumenelement (Voxel) aktivierten Strom zu bestimmen.

Zur Untersuchung der Reizverarbeitung des Gehirns ist es unverzichtbar, die Orte im Gehirn, an denen auf diese Weise Ströme lokalisiert werden, anatomisch definierten Hirnarealen möglichst eindeutig zuordnen zu können. Nur so kann eine sinnvolle Aussage über die Funktionalität der aktiven corticalen Areale erzielt werden. Diese anatomische Zuordnung ist aber aus folgenden Gründen nicht trivial:

- Die Makroanatomie im menschlichen Cortex zeichnet sich durch eine große interindividuelle und interhemisphärische Variabilität bezüglich des Verlaufs und der Frequenz von Gyri und Sulci aus [Amunts et al., 2000; Duvernoy, 1991; von Economo und Koskinas, 1925; Rademacher et al., 1993; Zilles et al., 1988; Zilles et al., 1997; Zilles et al., 2002b].
- Zusätzlich ist auch die Mikroanatomie der corticalen Areale durch eine hohe interindividuelle und interhemisphärische Variabilität charakterisiert, welche zu erheblichen Unterschieden bezüglich der Größe und Lokalisation der cytoarchitektonisch definierten corticalen Areale führt [Amunts und Zilles, 2001; Duvernoy, 1991; Ono et al., 1990; Rademacher et al., 1993; Zilles et al., 2002a; Zilles et al., 2002b; Zilles, 2004] (siehe Abb. 2.9 auf Seite 18).
- Erschwerend kommt hinzu, daß die Makroanatomie corticaler Areale nicht eng mit der Mikroanatomie, d.h. Cytoarchitektonik, korreliert ist [Amunts et al., 1999; Amunts et al., 2000; Amunts et al., 2002; Geyer et al., 1999; Greffkes et al., 2001; Roland und Zilles, 1998; Uylings et al., 1999; Zilles et al., 1997; Zilles et al., 2002b]. Da Sulci und die Grenzen cytoarchitektonischer Areale nur in wenigen Ausnahmen, wie beispielsweise im Fall des centralen Anteils des primär visuellen Cortex (Brodmann's Area 17, Area striata) und des Sulcus Calcarinus (siehe Abb. 2.8 auf Seite 16), eine enge Korrelation aufweisen, stellen Sulci generell keine zuverlässigen makroanatomischen Landmarken für die Lokalisation der Grenzen cytoarchitektonisch definierter corticaler Areale dar [Amunts und Zilles, 2001; Zilles et al., 1997].

-
- Eine eindeutige Identifikation cytoarchitektonisch definierter Areale ist aber essentiell, weil die cytoarchitektonische Struktur corticaler Areale in einem engen Zusammenhang mit der funktionellen Spezialisierung der entsprechenden corticalen Areale steht [Bodegard et al., 2000; Geyer et al., 1996; Naito et al., 1999; Roland und Zilles, 1998; Zilles und Clarke, 1997; Zilles et al., 1995]. Die cytoarchitektonische Struktur liefert somit eine funktionell relevante Parzellierung der entsprechenden corticalen Areale [Roland und Zilles, 1998; Zilles et al., 2002b].

Die von Brodmann Anfang des letzten Jahrhunderts in 52 cytoarchitektonisch definierte corticale Areale gegliederte Hirnkarte der corticalen Oberfläche [Brodmann, 1909: Kapitel IV, Seiten 127-197] wurde von Talairach und Tournoux bei dem Versuch, korrespondierende makroanatomische Landmarken wie Gyri und Sulci zu finden, auf das einzelne Referenzgehirn ihres stereotaktischen Atlas transformiert [Talairach und Tournoux, 1988] (siehe Abb. 2.10 auf Seite 19). Talairach und Tournoux vertraten dabei die Annahme, daß cytoarchitektonische Grenzen und makroanatomische Landmarken eng assoziiert sind [Talairach und Tournoux, 1988]. Diese Arbeitshypothese von Talairach und Tournoux wurde von Brodmann selbst seinerzeit nicht vertreten [Brodmann, 1908]. Es ist weiterhin zu beachten, daß das Referenzgehirn des Atlas von Talairach und Tournoux (1988) selbst keiner cytoarchitektonischen Analyse unterzogen wurde und somit nur makroanatomische Information enthält [Zilles et al., 2002b].

In zahlreichen Studien der funktionellen Bildgebung wird der stereotaktische Atlas von Talairach und Tournoux (1988), der die Adjustierung mittels der commissura anterior und commissura posterior (AC-PC-Linie) verwendet, zur anatomischen Identifikation der untersuchten corticalen Areale verwendet [siehe Übersichtsartikel von Toga und Mazziotta, 2000]. Dabei werden individuelle Daten, die von bildgebenden funktionellen Untersuchungen der funktionellen Magnetresonanz-Tomographie (fMRT), der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) oder der Magnetenzephalographie (MEG) gewonnen wurden, unter Zuhilfenahme korrespondierender makroanatomischer Landmarken in den stereotaktischen Raum des Atlas von Talairach und Tournoux (1988) übertragen [siehe Übersichtsartikel

von Toga und Mazziotta, 2000]. Aufgrund der nicht berücksichtigten interindividuellen und interhemisphärischen Variabilität der Struktur corticaler Areale und aufgrund der Tatsache, daß die Oberflächenkartierung der menschlichen Hirnrinde von Brodmann [Brodmann, 1909] keine latero-medialen Grenzen cytoarchitektonisch definierter Areale liefert [Zilles et al., 2002b], ist unter Verwendung des stereotaktischen Atlas von Talairach und Tournoux (siehe Abb. 2.10 auf Seite 19) mit der Hirnkarte von Brodmann eine eindeutige und präzise anatomische Identifikation aktiver corticaler Areale oft nicht möglich [Amunts und Zilles, 2001; Zilles et al., 2002b]. Dies macht verständlich, warum selbst bei einem scheinbar so einfachen Paradigma wie der Schachbrettmusterumkehrreizung (siehe Abb. 2.12 auf Seite 24) trotz intensiver und zahlreicher Studien kein überzeugender Konsens bezüglich der anatomischen Zuordnung aktiver corticaler Areale erzielt werden konnte [Nakamura et al., 1997; Shigeto et al., 1998; Hashimoto et al., 1999] (siehe Abschnitte 5.4.1 bis 5.4.4).

Die Schachbrettmusterumkehrreizung dient als diagnostische Standard-Methode in der Augenheilkunde, der Neurologie und in der klinischen Neuropsychologie zum Nachweis pathologisch erhöhter Überleitungszeit bis zum Auftreten der Reizantwort [Halliday et al., 1972; Lowitzsch et al., 2000]. Dabei stellt die Latenzzeitabschätzung magnetisch evozierter Felder (VEFs) nach Schachbrettmusterumkehrreizung mittels MEG eine nicht-invasive Methode mit hoher zeitlicher Auflösung und guter räumlicher Auflösung [Lewine und Orison, 1995] zur Untersuchung der Integrität des visuellen Systems dar (siehe Abschnitte 2.3 und 3.3.2). Zum besseren Verständnis der frühen visuellen Reizverarbeitung bei Schachbrettmusterumkehrreizung ist eine präzise anatomische Bestimmung der aktivierten visuellen corticalen Generatoren unabdingbar.

Um die Limitation herkömmlicher cytoarchitektonischer Hirnkarten wie der Kartierung von Brodmann (1909) via stereotaktischem Atlas von Talairach und Tournoux (1988) zu überwinden, wurde ein 3D-Atlas-System [Roland und Zilles, 1994; Mazziotta et al., 1995] entwickelt, welches auf Untersucher-unabhängigen cytoarchitektonischen Analysen [Schleicher et al., 1999; Schleicher et al., 2000] an einem Kollektiv von zehn postmortem Gehirnen basiert [Roland und Zilles, 1998; Zilles et al., 2002a]. Durch Untersucher-unabhängige

quantifizierte Analysen und Methoden der multivariaten Statistik lassen sich die Grenzen cytoarchitektonisch definierter corticaler Areale unter Berücksichtigung der interindividuellen und interhemisphärischen Variabilität der corticalen Struktur genau definieren [Schleicher et al., 1999; Zilles et al., 2002b]. Die 3D-rekonstruierten Grenzen der cytoarchitektonisch definierten Areale werden nach linearer und nicht-linearer Transformation [Mohlberg et al., 2003] auf das Standard-Referenzgehirn des Montreal Neurologic Institute (MNI) [Evans et al., 1993; Collins et al., 1994; Holmes et al., 1998] als sogenannte cytoarchitektonische Wahrscheinlichkeitskarten [Zilles et al., 2002b] oder kurz Populationskarten [Roland und Zilles, 1998] bezeichnet (siehe Abb. 2.11 auf Seite 22).

Nach Transformation der cytoarchitektonischen Wahrscheinlichkeitskarten auf die individuelle MRT-Aufnahme des Gehirns eines Probanden oder Patienten in Studien der funktionellen Bildgebung kann somit eine Aussage darüber gemacht werden, mit welcher Wahrscheinlichkeit ein aktives Voxel (cerebrales Volumenelement) zu einem bestimmten cytoarchitektonisch definierten corticalen Areal gehört [Amunts und Zilles, 2001]. Die Anwendung cytoarchitektonischer Wahrscheinlichkeitskarten [Zilles et al., 2002b] zur präzisen anatomischen Identifikation funktionell aktiver cytoarchitektonisch definierter corticaler Areale konnte bereits erfolgreich in mehreren fMRT-Studien [Binkofski et al., 2002; Grefkes et al., 2002; Amunts et al., 2004; Eickhoff et al., 2005a; Wilms et al., 2005] und PET-Studien [Larsson et al., 2002; Naito et al., 1999; Bodegard et al., 2000; Horwitz et al., 2003] gezeigt werden, und somit die enge Korrelation von Cytoarchitektonik und funktioneller Parzellierung belegen [Zilles et al., 2002a] (siehe Abschnitte 2.2 und 3.2). Ferner ermöglicht die Anwendung cytoarchitektonischer Wahrscheinlichkeitskarten in Studien der funktionellen Bildgebung die systematische Detektion neuer funktionell relevanter corticaler Areale [Zilles et al., 2002b] und neue Einblicke in funktionell bekannte, aber bisher noch nicht cytoarchitektonisch untersuchte corticale Areale [Eickhoff et al., 2002; Geyer et al., 1996; Zilles et al., 2002a].

Ziel der, in der vorliegenden Arbeit entwickelten, Methodik und erstmals angewandten Kombination von MEG-Daten und cytoarchitektonischen Wahrscheinlichkeitskarten [Zil-

les et al., 2002a] ist es, fundierte Einblicke in die visuelle Reizverarbeitung der Generatoren, die durch Schachbrettmusterstimulation aktiviert und durch das Verfahren MEG ermittelt werden, zu gewinnen. Um eine Aussage über Lokalisation und Grösse cytoarchitektonisch definierter Areale in den zu untersuchenden Gehirnen der gesunden Probanden (sogenannte Probandengehirne) der vorliegenden MEG-Studie machen zu können, wird das MNI Standard-Referenzgehirn [Evans et al., 1993; Collins et al., 1994; Holmes et al., 1998] mittels linearer und nicht-linearer Transformationen [Mohlberg et al., 2003] an die Magnet-Resonanz-Tomographie- (MRT) Aufnahme des Gehirns des jeweiligen Probanden angepaßt [Mohlberg et al., 2005] (siehe Abb. 2.11). Man erhöht dadurch im Rahmen eines Wahrscheinlichkeitsansatzes entscheidend die Aussagemöglichkeit über Lage und Ausdehnung cytoarchitektonisch definierter Areale in einem Gehirn eines Probanden, von dem nur makroanatomische Daten, z.B. in Form von 1.5 Tesla MRT-Aufnahmen vorliegen (im streng mathematischen Sinne handelt es sich dabei nicht um eine Wahrscheinlichkeit, sondern um eine relative Häufigkeit (Frequenz), da die Stichprobengrösse 10 postmortem Gehirne beträgt). Differenzierte Berechnungsverfahren zur Bestimmung der Überlappung zwischen cytoarchitektonischen Arealen und funktionell aktiven Arealen werden in der vorliegenden Arbeit eingeführt und angewandt (siehe Abschnitte 3.5.1 bis 3.5.6).

Nach Bestimmung derjenigen Hirnareale, welche stimulusgekoppelte Reizantworten aufweisen und der präzisen anatomischen Identifikation dieser Areale mittels cytoarchitektonischer Wahrscheinlichkeitskarten [Amunts et al., 2000; Zilles et al., 2002b], sollen in dieser Arbeit die zugehörigen Zeitgänge der stimulusgekoppelten Hirnaktivierungen nach Schachbrettmusterumkehrreizung bestimmt werden. Basierend auf Vorbefunden neurophysiologischer und neuroanatomischer Studien sollen die Ergebnisse der Zeitgänge bezüglich der Möglichkeiten sequentieller, paralleler und rückgekoppelter (Feedback-Schleifen) visueller Reizverarbeitung der aktivierten corticalen Areale diskutiert und so in einen Zusammenhang mit der komplexen Konnektivität des visuellen Systems [Chalupa und Werner, 2003; Felleman und Van Essen, 1991; Zilles und Clarke, 1997] gebracht werden (siehe Abschnitte 5.5.1 bis 5.5.9).

Kapitel 2

Einleitung

2.1 Magnetenzephalographie (MEG)

Die Magnetenzephalographie (MEG) ist ein nichtinvasives Verfahren zur Messung der vom Gehirn generierten schwachen Magnetfelder (siehe Abb. 2.1). Zu den mittels MEG gemessenen Magnetfeldern tragen vor allem die exzitatorischen postsynaptischen Potentiale (EPSPs) [Hämäläinen et al., 1993; Lewine und Orrison, 1995] und die inhibitorischen postsynaptischen Potentiale (IPSPs) [Bingmann und Speckmann, 2005] der dipolar angeordneten Dendriten von Pyramidenzellen des Cortex bei (siehe Abb. 2.2). Diese Annahme wird folgendermaßen begründet: (i) Eine Stromverteilung läßt sich in ihren dipolaren Anteil und in Anteile höherer Ordnung (z.B. Quadropole) zerlegen [Jackson, 1983]. Die Feldstärke der unterschiedlichen Anteile der Stromverteilung klingt mit zunehmender Distanz von der Stromverteilung unterschiedlich schnell ab. Am langsamsten fällt der Teil der Feldverteilung ab, welcher durch dipolare Anteile der Stromverteilung verursacht wird [Jackson, 1983]. Das bedeutet, daß die im MEG verwendeten Sensoren hauptsächlich diejenigen Magnetfelder registrieren, welche von dipolaren Anteilen der Stromverteilung (siehe Abb. 2.3) generiert werden [Hämäläinen et al., 1993; Lewine und Orrison, 1995]. (ii) Aktionspotentiale (APs) haben eine typische Dauer im Bereich von ca. 1 ms und eine Amplitude im Bereich von ca. 100 mV, während EPSPs und IPSPs deutlich länger andau-



Abbildung 2.1: Photographische Darstellung des im Forschungszentrum Jülich verwendeten MAGNES 2500 WH Systems der Firma 4-D Neuroimaging (San Diego, USA).

ern (10 ms und mehr) und schwächer sind (ca. 10 mV) [Hämäläinen et al., 1993; Lewine und Orrison, 1995]. Um mittels MEG von außen meßbar zu sein, benötigt es z.B. ca. eine Million gleichzeitig auftretende EPSPs [Hämäläinen et al., 1993]. Infolge der kurzen Dauer

2.1. Magnetenzephalographie (MEG)

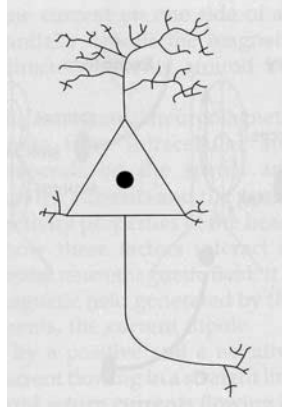


Abbildung 2.2: Schematische Darstellung einer Pyramidenzelle des menschlichen Cortex.

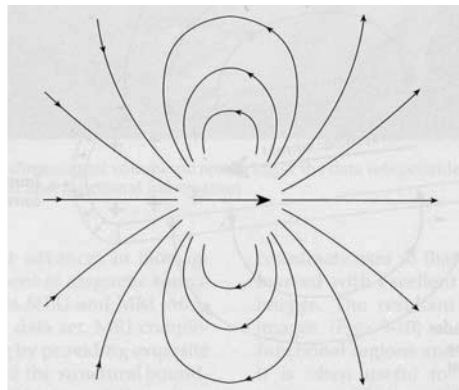


Abbildung 2.3: Beispiel einer räumlichen Ausbreitung eines dipolaren Stroms in einem leitenden Medium.

von APs und deren nicht präzis gleichzeitigem Auftreten wird es als eher unwahrscheinlich angesehen, daß sich APs in gleicher Weise wie EPSPs bzw. IPSPs [Bingmann und Speckmann, 2005] zu einem außerhalb des Kopfes messbaren magnetischen Feld aufsummieren können [Hämäläinen et al., 1993; Lewine und Orrison, 1995]. Für die detaillierte Beschrei-

bung der Entstehung von APs, EPSPs und IPSPs siehe Speckmann, 1981 und Bingmann & Speckmann, 2005.

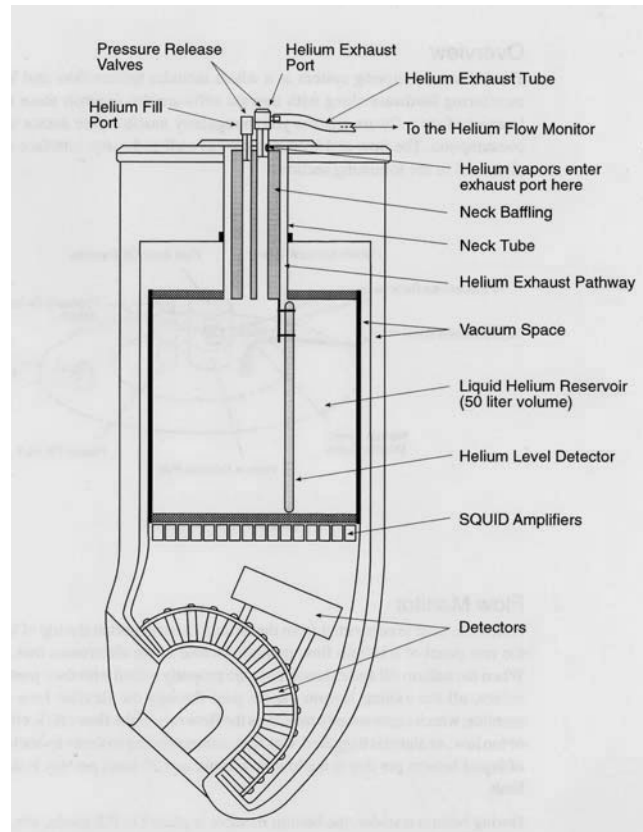


Abbildung 2.4: MAGNES 2500 WH Sensor Cryogenic System der Firma 4-D Neuroimaging (San Diego, USA). Im unteren, helmförmigen Ende des Messgeräts wird der Kopf des gemessenen Probanden bzw. des Patienten (nicht dargestellt) positioniert. Die Aufnahmespulen (MEG-Signale, signal detection coils, detectors) innerhalb des Helm-Bereiches sind haubenförmig angeordnet. Darüber befinden sich die Referenz-Sensoren (reference detection coils), welche die Detektion von Störfeldern ermöglichen. Alle Sensorspulen stehen mit supraleitenden SQUIDS in Verbindung. Die Supraleitung wird durch Kühlung mittels flüssigem Helium erreicht.

2.1. Magnetenzephalographie (MEG)

Die Magnetenzephalographie verfügt über eine sehr hohe zeitliche Auflösung im Bereich einer Millisekunde (und weniger bei Verwendung noch höherer Abtastraten) und eine gute räumliche Auflösung im Bereich von wenigen Millimetern und stellt somit ein optimales Verfahren zur Untersuchung evozierter Antworten dar [Lewine und Orrison, 1995].

Die vom Gehirn generierten Magnetfelder erreichen eine Größenordnung von 50-500 femto Tesla. Ein femto Tesla entspricht 10^{-15} Tesla, somit entsprechen 50 femto Tesla 5×10^{-14} Tesla und 500 femto Tesla 5×10^{-13} Tesla. Die vom Gehirn generierten Magnetfelder sind demnach um 8 bis 9 Größenordnungen geringer als das Magnetfeld der Erde (ca. 10^{-5}) Tesla bzw. um 6 bis 7 Größenordnungen geringer als das Umgebungsrauschen (ca. 10^{-7} Tesla) [Lewine und Orrison, 1995]. Die Messung dieser äußerst schwachen Magnetfelder, die im Gehirn generiert werden, ist durch hochempfindliche Sensoren, die sogenannten SQUIDs (Superconducting Quantum Interference Devices, siehe Abb. 2.4 und Abb. 2.5), welche von James Zimmermann entwickelt wurden [Zimmerman et al., 1970], ermöglicht worden. Bei der Messung der sehr schwachen Magnetfelder des Gehirns durch diese SQUIDs [Zimmerman et al., 1970] ist eine magnetisch abgeschirmte Kammer notwendig, deren Wände aus Aluminium (an den Kontaktstellen verkupfert) und μ -Metall-Schichten bestehen [Hämäläinen et al., 1993] (siehe Abb. 1.1) (für detaillierte Information siehe Abschnitt 3.1). Dadurch ist gewährleistet, daß störende externe hoch- und niedrigfrequente Magnetfelder abgeschirmt werden [Hämäläinen et al., 1993]. In dieser Abschirmkammer befindet sich ein mit Helium gefüllter Dewar (siehe Abb. 2.4).

Das -269° Celsius kalte Helium sichert unter Ausnutzung quantenmechanischer Effekte einen supraleitenden Zustand der unterhalb des Helium-Behälters positionierten SQUIDs [Hämäläinen et al., 1993]. Die gekühlten SQUIDs sind somit in der Lage, die im Gehirn generierten sehr schwachen magnetischen Felder zu messen. Die in den Aufnahmespulen (pick up coils) durch das zu messende Magnetfeld induzierten Ströme werden an eine zweite Spule, die mit dem zugehörigen SQUID verbunden ist, weitergeleitet [Hämäläinen et al., 1993] (siehe Abb. 2.4). Interferenz-Effekte innerhalb dieser SQUIDs bewirken eine Verstärkung der schwachen Ströme, die bei Durchtritt zeitlich veränderlicher Magnetfelder

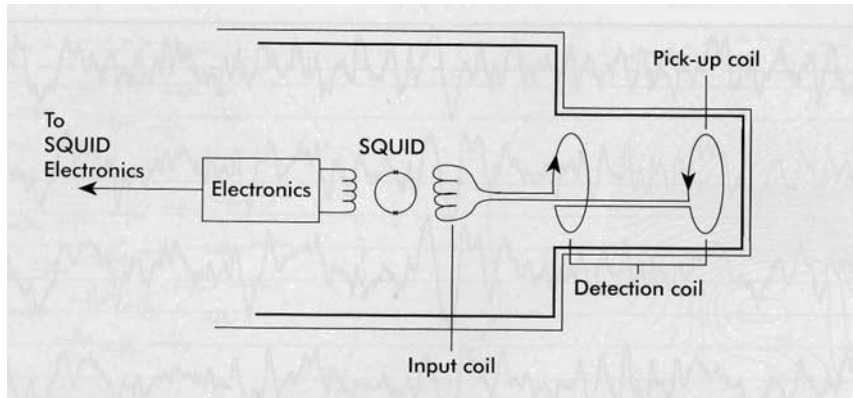


Abbildung 2.5: Schematische Darstellung einer Aufnahmespule (am Beispiel eines axialen Gradiometers 1. Ordnung), welche induktiv mit einem SQUID [dargestellt ist ein RF (=Radio Frequency) Hochfrequenz SQUID] verbunden ist, welches als rauscharmer effizienter Strom-zu-Spannung-Konverter fungiert.

durch die Spulenoberfläche der Aufnahmespulen (Magnetometer oder Gradiometer), die sich unterhalb der SQUIDs befinden, entstehen (siehe Abb. 2.4). Diese verstärkten Ströme werden anschließend innerhalb der Squids in Spannung konvertiert (siehe Abb. 2.5).

Als Aufnahmespulen (Synonyme: MEG-Sensoren, signal detection coils, pick up coils) werden je nach verwendetem MEG System entweder Magnetometer oder Gradiometer verwendet [Hämäläinen et al., 1993]. Die einfachste Konfiguration einer Aufnahmespule ist der sogenannte Magnetometer, welcher das Magnetfeld direkt aufnimmt (siehe Abb. 2.6). Magnetometer sind sehr sensitiv und in der Lage auch tiefgelegene Quellen im Gehirn zu detektieren. Ein Nachteil der hoch-sensitiven Magnetometer ist aber, daß sie nah- und weitentfernten Quellen nicht präzise unterscheiden können. Dadurch sind Magnetometer gegenüber störender magnetischer Quellen aus der Umwelt (Umgebungsrauschen) sehr empfindlich. Gradiometer sind im Vergleich zu Magnetometern weniger sensitiv, und die Fähigkeit zu Detektion tiefgelegener Quellen im Gehirn ist stark limitiert. Der Vorteil der weniger sensitiven Gradiometer liegt in der niedrigeren Empfindlichkeit gegenüber stören-

2.1. Magnetenzephalographie (MEG)

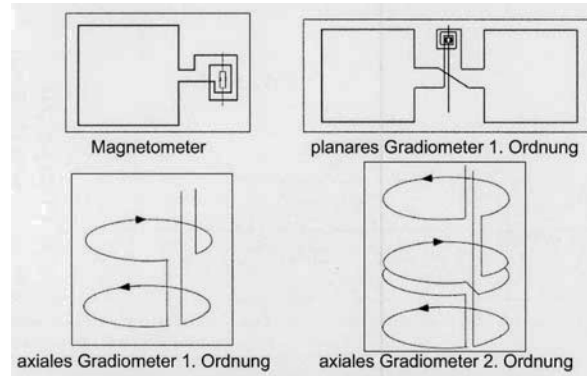


Abbildung 2.6: Schematische Darstellung von MEG-Sensoren (Magnetometer und Gradiometer). Das in der vorliegenden MEG-Studie angewandte nicht-lineare Rückrechnungsverfahren Magnetfeld-Tomographie (MFT) [Ioannides et al., 1990] ermöglicht die Bestimmung des durch Schachbrettmusterumkehrreizung aktivierten Stroms in jedem cerebralen Volumenelement (Voxel).

dem Umgebungsrauschen. Man unterscheidet je nach Konfiguration planare Gradiometer (1.Ordnung), axiale Gradiometer 1. Ordnung und axiale Gradiometer 2. Ordnung (siehe Abb. 2.6). Die in der Herstellung sehr kostengünstigen planaren Gradiometer weisen gegenüber axialen Gradiometern eine geringere Größe (siehe Abb. 2.6) auf und werden für kleinere MEG-Systeme verwendet.

Für die Detektion der im Gehirn generierten magnetischen Felder stellen Magnetometer, trotz der Anfälligkeit für externes Umgebungsrauschen, die ideale Wahl der Aufnahmespulen dar. Insbesondere ermöglichen Magnetometer auch Untersuchungen an Kindern. Trotz der Distanz zu den Magnetometern – die kleine Kopfgröße der Kinder erschwert eine optimale Positionierung des Kopfes bei der Messung – können die im Gehirn generierten magnetischen Felder über den gesamten Kopf mittels dieser hoch-sensitiven Sensoren erfaßt werden. Bei Verwendung von Gradiometern wäre eine wiederholte Änderung der Kopf-Position notwendig, um die Distanz zwischen Sensor (Gradiometer) und Kopf möglichst gering zu halten und somit eine optimale Detektion der magnetischen Felder

zu gewährleisten. Dazu muß die Messung mehrmals unterbrochen werden, um den Kopf des zu messenden Kindes an die jeweiligen Seiten der Messhaube zu lagern, was durch die Verlängerung der Messung zu einer unnötigen Belastung der schon durch Epilepsie-Erkrankung oder andere neurologische und psychiatrische Erkrankungen eingeschränkten Kindern führt. Hinzu kommt, daß eine mehrzeitige Untersuchung unterschiedlicher Hirngebiete keine adäquate Analyse aller Hirngebiete zuläßt.

Abb. 2.7 stellt die helmförmige Anordnung der MEG-Sensoren (Gradiometer) am Beispiel eines Ganzkopf-MEG-Systems der Firma CTF (Vancouver) dar.

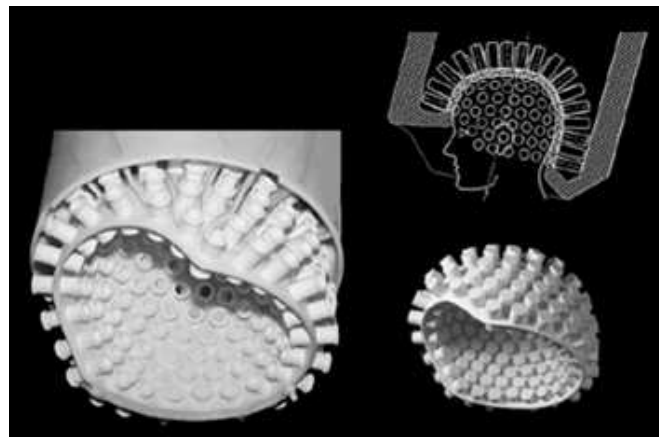


Abbildung 2.7: Helmförmige Anordnung der MEG-Sensoren (signal detection coils, detectors), am Beispiel des Ganzkopf-MEG-Systems Omega 151 der Firma CTF unter Verwendung von Gradiometern (CTF, Vancouver, Canada).

Die ersten Messungen der vom menschlichen Gehirn generierten Magnetfelder mittels SQUIDs wurden von David Cohen am Massachusetts Institute of Technology durchgeführt [Cohen, 1972]. Bei diesen Untersuchungen handelte es sich um Spontanmessungen der alpha-Aktivität bei Gesunden und um Messungen pathologischer Hirnrhythmen bei Epilepsie-Patienten. Die Messung evozierter Reizantworten mittels SQUIDs wurden erst-

mals von Brenner et al., und Teyler et al., vorgenommen [Brenner et al., 1975; Brenner et al., 1978; Teyler et al., 1975].

Rückrechnungsverfahren, wie z.B. die Magnetfeld-Tomographie [Ioannides et al., 1990], sind Algorithmen, die es ermöglichen, aus den mittels MEG gemessenen Magnetfeldern die zugrundeliegenden cerebralen Ströme [Hämäläinen et al., 1993] zu bestimmen. Eine räumliche Zuordnung der dem gemessenen Magnetfeld zugrunde liegenden cerebralen Ströme wird durch eine Anpassung der rückgerechneten MEG-Daten mit einer korrespondierenden MRT-Aufnahme der Probanden bzw. Patienten ermöglicht (siehe Abschnitt 3.3.4). Hierdurch ist eine topographische Zuordnung der zugrundeliegenden corticalen Quellen möglich. Hierbei werden z.B. 1.5 Tesla MRT-Aufnahmen verwendet, welche ausschließlich makroanatomische Information enthalten. Die makroanatomische Information der MRT-Aufnahmen reicht aber nicht aus, um eine genaue Aussage über die Lokalisation aktiver Areale zu ermöglichen, da makroanatomische Landmarken wie Gyri und Sulci generell nicht eng mit der cytoarchitektonischen Struktur corticaler Areale korreliert sind [Amunts und Zilles, 2001; Zilles et al., 2002b](siehe Abschnitt 1). Somit kann bei alleinigem Vorliegen makroanatomischer Information (MRT-Aufnahme) keine valide Aussage über Größe und Lokalisation corticaler Areale gemacht werden.

In der vorliegenden MEG-Studie werden cytoarchitektonische Wahrscheinlichkeitskarten [Zilles et al., 2002b] zur Identifikation aktiver Generatoren verwendet. Diese Karten stammen aus Untersucher-unabhängigen cytoarchitektonischen Analysen [Schleicher et al., 1999] an einem Kollektiv von postmortem Gehirnen und liefern unter Berücksichtigung der cytoarchitektonischen Variabilität die quantifizierte Grenzen corticaler Areale (siehe Abschnitte 2.2 und 3.2).

2.2 Cytoarchitektonische Wahrscheinlichkeitskarten

Korbinian Brodmann [Brodmann, 1909] gliederte den menschlichen Cortex anhand cytoarchitektonischer Kriterien wie Zelldichte, Zellgrösse, Anordnung der Zellen, Dicke der

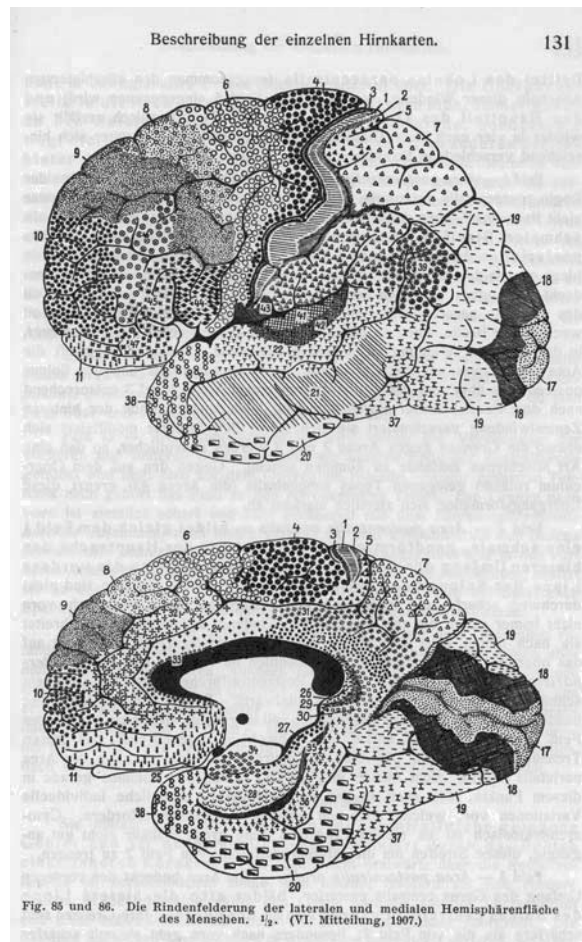


Abbildung 2.8: Die Rindenfelder-Karte der lateralen und medialen Oberfläche der linken Großhirn-Hemisphäre des Menschen nach Korbinian Brodmann (1909). Die Abbildung wurde mit freundlicher Genehmigung des Verlags aus Brodmann (1909), Vergleichende Lokalisationslehre der Großhirnrinde, Nachdruck der Originalausgabe, 1985, J.A. Barth Verlag, Leipzig, S. 131 übernommen.

corticalen Schichten, Ausrichtung der Neuronen und Axone und das Vorhandensein spezieller Zellen (z.B. die Betz'schen Riesenpyramidenzellen in der Area 4 nach Brodmann, dem primär motorischer Cortex, siehe Zilles, 2004, Abb. 27.10, S. 1014) in 52 cytoarchitektonisch definierte corticale Areale (siehe Abb. 2.8, S. 16) [Brodmann, 1909]. Brodmann vertrat dabei die Arbeitshypothese, daß die Cytoarchitektonik innerhalb eines corticalen Areals konstant ist und sich am Übergang in ein angrenzendes corticales Areal deutlich ändert [Brodmann, 1908; Brodmann, 1909; Brodmann, 1914]. Für die detaillierte Informationen der Beschreibung der Hirnkarte von Brodmann siehe Brodmann (1909, Nachdruck der Originalausgabe 1985, Kapitel IV, S. 127-197, Visueller Cortex: S. 131 und S.140-142).

Der visuelle Cortex im Lobus occipitalis wurde von Brodmann in drei Areale eingeteilt: Brodmann Area (BA) 17 (Area striata), BA 18 (Area occipitalis) und BA 19 (Area praeoccipitalis) (siehe Abb. 2.8). Eine ähnliche Tripartition des occipitalen visuellen Cortex wurde auch in anderen cytoarchitektonischen Hirnkarten von Filimonoff [Filimonoff, 1932], von Economo & Koskinas [von Economo und Koskinas, 1925] und Sarkisov [Sarkisov et al., 1949] und Mitarbeitern vorgenommen und beschrieben. Ergebnisse aus Studien der funktionellen Bildgebung mit visueller Stimulation [Tootell und Taylor, 1995], retinotopem Mapping [Dougherty et al., 2003; Larsson et al., 2002; Huk et al., 2002; Tootell et al., 1995; Tootell et al., 1998] und strukturellem in vivo Mapping mit hochauflösenden MRT-Aufnahmen in Kombination mit fMRI Untersuchungen [Walters et al., 2003] konnten zeigen, daß Brodmanns Tripartition des occipitalen visuellen Cortex in BA 17, BA 18 und BA 19 nicht ausreicht und eine differenzierte Unterteilung der BA 19 in unterschiedliche zusätzliche cytoarchitektonisch definierte corticale Areale, die durch unterschiedliche funktionelle Eigenschaften charakterisiert sind, notwendig ist [Tootell et al., 1998; Zeki, 1969; Zeki et al., 1991][siehe auch die Übersichtsartikel von Zilles, 2004; Zilles und Clarke, 1997].

In neuroanatomischen Studien an Gehirnen von Makaken-Affen konnten mittels Injektion geeigneter Indikatorsubstanzen 25 visuelle corticale Areale und sieben visuell-assoziierte corticale Areale nachgewiesen werden [siehe Review von Fellemann und Van

Essen, 1991]. Neun der von Felleman und Van Essen definierten 25 visuellen corticalen Areale befinden sich allein im Lobus occipitalis, welcher von Brodmann in nur drei cytoarchitektonisch definierte Areale eingeteilt wurde, zehn visuelle Areale wurden im Lobus parietalis, elf visuelle Areale im Lobus parietalis und zwei visuelle Areale im Lobus frontalis identifiziert [Felleman und Van Essen, 1991].

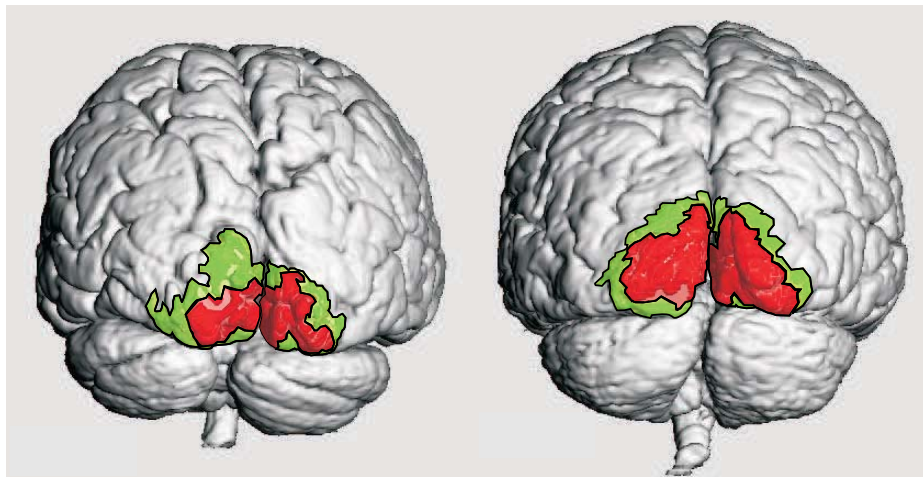


Abbildung 2.9: Oberfläche des menschlichen Lobus occipitalis der postmortem Gehirne 6 (rechts im Bild) und 8 (links im Bild) aus dem Kollektiv der cytoarchitektonisch analysierten 10 postmortem Gehirne. Die Oberfläche des cytoarchitektonisch definierten Areals BA 17 (Synonym: V1) ist rot, die Oberfläche des cytoarchitektonischen Areals BA 18 (Synonym: V2) ist grün dargestellt. Ansicht von caudal auf den Lobus occipitalis. Mit freundlicher Genehmigung von Frau Univ.-Professor Dr. med. Katrin Amunts.

Eine weitere entscheidende Limitation der Hirnkarte von Brodmann [Brodmann, 1909] ist die nicht berücksichtigte interindividuelle und interhemisphärische Variabilität der corticalen Architektur, welche zu großen Unterschieden in Größe und Lokalisation cytoarchitektonisch definierter corticaler Areale führt [Zilles et al., 2002b]. Abb 2.9 demonstriert die hohe interindividuelle und interhemisphärische Variabilität bezüglich der Größe und

Lokalisation corticaler Areale am Beispiel der occipitalen visuellen corticalen Areale: BA 17 (Synonym V2) und BA 18 (Synonym V2) von zwei ausgesuchten postmortem Gehirne. An dieser Stelle ist hervorzuheben, daß Brodmann die interhemisphärische und interindividuelle Variabilität der corticalen Struktur in seinen bemerkenswerten wissenschaftlichen Arbeiten Anfang des letzten Jahrhunderts bereits erwähnt hat und seine Kartierung als einen zu optimierenden und auszubauenden Beginn der cytoarchitektonisch basierten corticalen Kartierung angesehen hat [Brodmann, 1909].

Zum anderen liefert die Brodmann'sche Kartierung der corticalen Oberfläche keine cytoarchitektonische Information des latero-medialen Ausmaßes corticaler Areale und somit keine scharfen Grenzen cytoarchitektonisch definierter corticaler Areale [Zilles et al., 2002b](siehe Abb. 2.10).

Eine zusätzliche Einschränkung ist, daß Brodmanns Analysen auf Untersucher-abhängigen cytoarchitektonischen Kriterien beruhen und keine quantifizierten Untersuchungen darstellen, was durch die zu Brodmanns Lebzeiten eingeschränkten technischen Analyse-Möglichkeiten erklärt werden kann [Amunts und Zilles, 2001]. Diese Limitationen sind eine Erklärung dafür, daß unter Verwendung der Hirnkarte von Brodmann im Format des weithin verwendeten stereotaktischen Atlas von Talairach und Tournoux [Talairach und Tournoux, 1988] (siehe Abb. 2.10) bei der anatomischen Identifikation aktiver corticaler Areale, die mittels funktioneller Bildgebung erhoben wurden, ungenaue und fehlerhafte Ergebnisse erzielt werden können [Amunts und Zilles, 2001].

Um die Grenzen corticaler Areale unter Berücksichtigung der interindividuellen und interhemisphärischen Variabilität der corticalen Architektur mittels objektiver cytoarchitektonischer Kriterien bestimmen zu können, ist es notwendig ein Kollektiv von postmortem Gehirnen cytoarchitektonisch Untersucher-unabhängig zu untersuchen und die statistisch quantifizierten Grenzen cytoarchitektonisch definierter corticaler Areale dreidimensional zu rekonstruierten [Zilles et al., 2002b].

Aus diesem Grund wurde ein 3D-Atlas-System [Roland und Zilles, 1994; Roland und Zilles, 1996; Mazziotta et al., 1995] auf der Basis quantifizierter Untersucher-unabhängiger

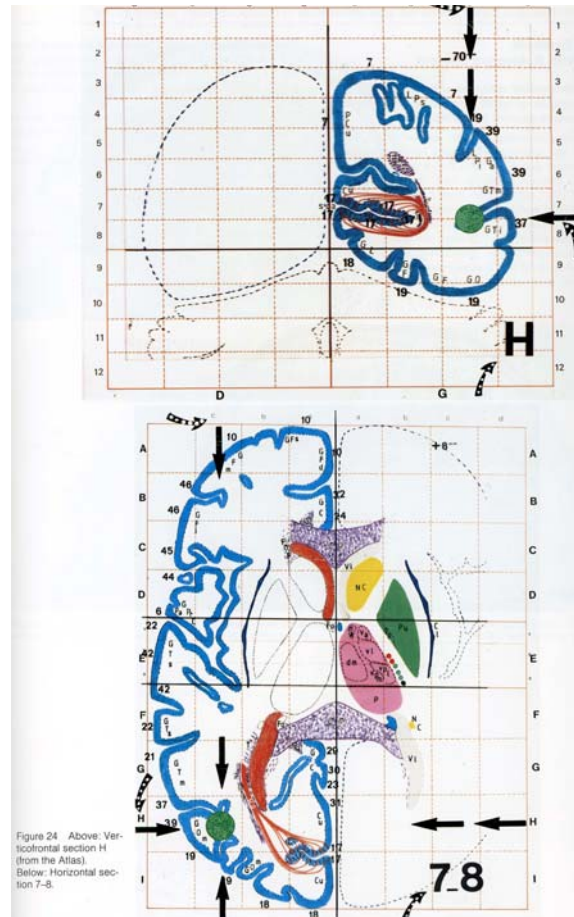


Abbildung 2.10: Abbildung eines coronaren (obere Abb.) und transversalen (untere Abb.) Hirnschnitts des Referenzgehirns aus dem "Co-planar stereotaxic Atlas of the Human Brain" von Talairach und Tournoux (1988). Die Zahlen, z.B. 17, 18, 19 kennzeichnen die korrespondierenden Areale von Brodmann: BA 17, BA 18 und BA 19 (Brodmann, 1909). Diese Abbildung wurde mit freundlicher Genehmigung des Thieme Verlags aus dem "Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain" von Talairach und Tournoux, 1988, Thieme Verlag, Stuttgart/New York, S. 25 übernommen.

cytoarchitektonischer automatisierter Analysen [Schleicher et al., 1998; Schleicher et al., 1999] an einem Kollektiv von 10 postmortem Gehirnen entwickelt [Amunts et al., 2000; Amunts und Zilles, 2001; Zilles et al., 2002b] (für technische Details siehe Abschnitt 3.2).

Die mittels Untersucher-unabhängiger cytoarchitektonischer Analysen [Schleicher et al., 1998; Schleicher et al., 1999] und Methoden der multivariaten Statistik [Schleicher et al., 1998; Schleicher et al., 2000] im Sinne eines Häufigkeitsansatzes präzise definierten Grenzen cytoarchitektonisch definierter corticaler Areale werden in das Format des MNI-Standard-Referenzgehirns, welches einen Mittelwert aus 27 MRT-Aufnahmen eines einzelnen in vivo Gehirns repräsentiert [Holmes et al., 1998] [Evans et al., 1993; Collins et al., 1994; Holmes et al., 1998] mittels linearer und nicht-linearer Transformation angepaßt [Schormann und Zilles, 1998; Mohlberg et al., 2003] (für Details siehe Abschnitt 3.2). Das MNI-Standard-Referenzgehirn [Evans et al., 1993; Collins et al., 1994; Holmes et al., 1998] enthält dadurch die Grenzen cytoarchitektonisch definierter corticaler Areale in Form von cytoarchitektonischen Wahrscheinlichkeitskarten [Zilles et al., 2002b].

Eine wichtige Motivation für die neurowissenschaftliche Anwendung dieser dreidimensionalen cytoarchitektonischen Wahrscheinlichkeitskarten ist es, insbesondere vor dem Hintergrund der engen Korrelation cytoarchitektonischer Struktur und Funktionalität corticaler Areale [Zilles und Clarke, 1997; Roland und Zilles, 1998], Daten aus der funktionellen Bildgebung mit cytoarchitektonischen Daten kombinieren zu können [Zilles et al., 2002b] und so eine verlässliche anatomische Identifikation funktionell aktiver corticaler Areale im Sinne einer Wahrscheinlichkeitsaussage (Häufigkeitsaussage) erzielen zu können:

”Die kombinierte Analyse architektonischer Karten und Studien der funktionellen Bildgebung durch die Anwendung des neuen 3D-Wahrscheinlichkeits-Atlas-Systems ermöglicht die Überprüfung der funktionellen Relevanz cytoarchitektonischer Parzellierung und eine systematische Suche neuer, funktionell relevanter corticaler Areale“ [Zilles et al., 2002b, eigene Übersetzung aus der englischsprachigen Originalarbeit, S. 599].

Nach Anpassung der cytoarchitektonischen Wahrscheinlichkeitskarten auf die MRT-Aufnahme eines Probandengehirns dieser Studie [Mohlberg et al., 2005; für Details dieser

individuellen Anpassung siehe Abschnitt 3.5.1] kann somit eine Aussage darüber gemacht werden, mit welcher Wahrscheinlichkeit (streng mathematisch handelt es sich bei der Stichprobe von 10 postmortem Gehirnen um die relative Frequenz) ein cerebrales Volumenelement des Probandengehirns einem bestimmten cytoarchitektonisch definierten corticalen Areal zugeordnet werden kann (siehe Abb. 2.11).

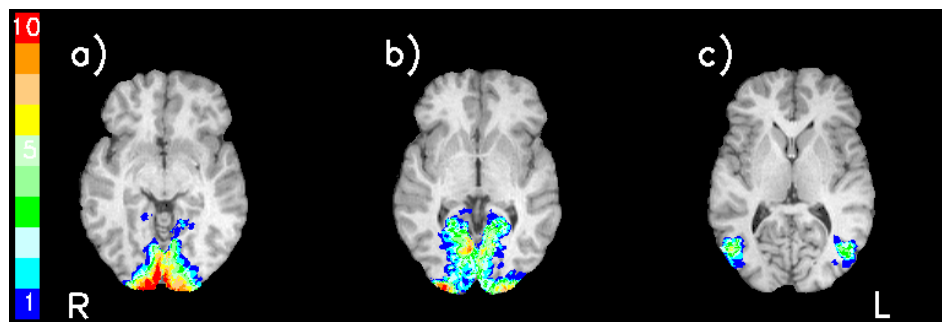


Abbildung 2.11: Cytoarchitektonische Wahrscheinlichkeitskarten der visuellen corticalen Areale BA 17 (V1) (a), BA 19 (V2) (b), und hoC5 (V5/MT) (c), die auf die MRT-Aufnahme eines Probanden dieser Studie abgebildet wurden. Es wurden die Schnitte ausgewählt, in denen sich jeweils das Voxel mit der größten Wahrscheinlichkeit (d.h. mit der größten Anzahl überlappender postmortem Gehirne) befinden. Die Anzahl der überlappenden postmortem Gehirne für jedes Voxel in a) und b) ist durch den Farb-Balken kodiert. Blaue Voxel beispielsweise kennzeichnen die Übereinstimmung mit einem postmortem Gehirn der 10 postmortem Gehirne, während rote Voxel eine Übereinstimmung aller 10 postmortem widerspiegeln. Die rechte und linke Hemisphäre der Transversalschnitte sind mit R bzw. L gekennzeichnet.

”Zilles und Mitarbeiter haben es durch Einsatz des fernsehtechnischen Analysators MIKROVIDEOMAT erreicht, objektive quantifizierbare Kriterien für cytoarchitektonische Studien zu schaffen. Die Messung erfolgt auf der Basis des Grauwertindex: ”Die Einfachheit und Schnelligkeit dieser Methode, der jederzeit mögliche Vergleich zwischen Präparat und Messung und die quantitative Absicherung der feststellbaren architektonischen Unterschiede können Basis sein für weitere qualitative cytoarchitektonische Studien“ (Zilles et al., 1978). Durch die modernen Methoden ist die Fortführung der von Brodmann begon-

nenen Arbeit besser möglich und die klassischen Untersuchungen der Leipziger Forscher Flechsig (1920) über die Myelogenese und Pfeifers (1928) über die Architektonik gewinnen erneut an Bedeutung“. Aus dem Nachwort von Ernst Winkelmann (Leipzig) und Karl Seidel (Berlin) des Nachdrucks der Vergleichenden Lokalisationslehre der Großhirnrinde von Korbinian Brodmann (1909), Johann Ambrosius Barth Verlag, Leipzig, 1985, S. 331-332.

Cytoarchitektonische Wahrscheinlichkeitskarten wurden bisher für folgende cytoarchitektonisch definierte corticale Areale und Faserbahnen publiziert:

- Primär motorischer Cortex: BA 4a; BA 4p [Geyer et al., 1996].
- Primär somatosensorischer Cortex : BA 3a; BA 3b; BA 1 [Geyer et al., 1999; Geyer et al., 2000].
- Somato-Sensorischer Cortex: BA 2 [Grefkes et al., 2001].
- Sekundär somato-sensorischer Cortex [Eickhoff et al., 2002]
- Prämotorischer Cortex: BA 6 [Geyer et al., 2004].
- Operculum parietale [Eickhoff et al., 2005b; Eickhoff et al., 2005c]
- Pyramidenbahn [Bürgel et al., 2005; Rademacher et al., 2001a]
- Broca's Sprachregion: BA 44; BA 45 [Amunts et al., 1999].
- Primär auditorischer Cortex: Te 1.0; Te 1.1; Te 1.2 [Morosan et al., 2001; Rademacher et al., 2001b].
- Corpus geniculatum mediale und Radiatio acustica [Bürgel et al., 2005; Rademacher et al., 2002].
- Amygdala, Hippocampus, Entorhinaler Cortex [Amunts et al., 2005b]
- Corpora mamillaria [Bürgel et al., 2005]
- Fornix, Cingulum, Corpus callosum [Bürgel et al., 2005]

- Fasciculus longitudinalis superior, Fasciculus occipitofrontalis superior und inferior, Fasciculus uncinatus [Bürkel et al., 2005]
- Visueller Cortex: BA 17 (V1), BA 18 (V2) [Amunts et al., 2000] (siehe Abb. 2.11); hOc5 (V5/MT) [Malikovic et al., 2001; Malikovic et al., 2005] (siehe Abb. 2.11); Area VP und Area V4v [Rottschy et al., 2005]. Area AIP und Area VIP [Caspers et al., 2005]
- Corpus geniculatum laterale und Radiatio optica [Bürkel et al., 1999; Bürkel et al., 2005].

Derzeit werden weitere cytoarchitektonische Wahrscheinlichkeitskarten erstellt, um zukünftig für den gesamten menschlichen Cortex, cytoarchitektonisch definierte corticale und subcorticale Areale im Format eines 3D-Wahrscheinlichkeits-Atlas-Systems verfügbar zu haben [Amunts et al., 2005b; Zilles et al., 2002b].

Für weiterführende Details zu den cytoarchitektonischen Wahrscheinlichkeitskarten siehe Abschnitt 3.2.

2.3 Visuell evozierte Potentiale (VEPs) und visuell evozierte Magnetfelder (VEFs) bei Schachbrettmusterumkehrreizung

Zur Untersuchung der Funktion und Integrität des visuellen Systems werden visuelle Reize repetitiv appliziert. Die hierdurch evozierten elektrischen Antworten werden mittels Elektroenzephalographie (EEG). Analog dazu werden die evozierten magnetischen Antworten mittels MEG registriert. Um einerseits das Signal-Rausch-Verhältnis der ermittelten Antwort zu verbessern und andererseits diese Antworten besser aus der Hintergrundaktivität (aus der fortlaufenden rhythmischen Hirnaktivität) extrahieren zu können, wird standardmässig eine Mittelungstechnik verwendet [Dawson 1950; Chiappa, 1983; Steriade et

2.3. Visuell evozierte Potentiale (VEPs) und visuell evozierte Magnetfelder (VEFs) bei Schachbrettmusterumkehrreizung

al., 1990; Hämäläinen et al., 1993]. Dabei wird der visuelle Reiz mehrmals (z.B. 100 mal) appliziert, und die registrierten Antwortsignale werden gemittelt. Die so erhaltene gemittelte Reizantwort wird im Fall elektrischer Felder als visuell evoziertes Potential (VEP) und im Fall magnetischer Felder als visuell evoziertes Feld (VEF) bezeichnet [Halliday et al., 1972].

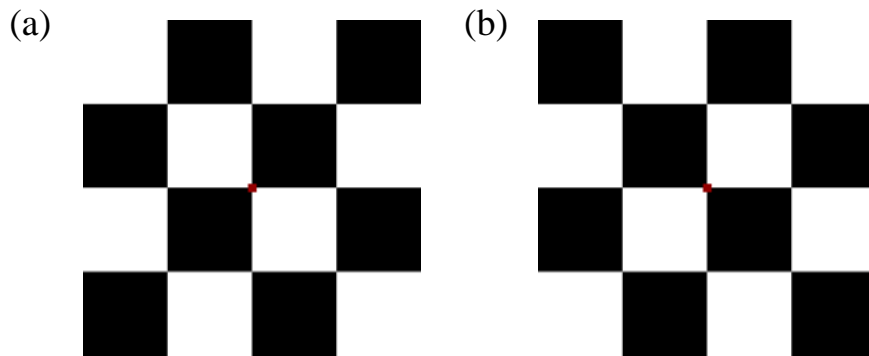


Abbildung 2.12: Verkleinerte Darstellung des in dieser Studie verwendeten Vollfeld-Schachbrettmusterumkehrreizes mit 16 alternierenden (8 weiße und 8 schwarze) Schachbrettfeldern. Jedes Quadrat hat in Originalgröße ein Seitenlänge von 5,5 cm (10.5° ; 0.356 rad). Die Leuchtdichte (Luminanz) des Schachbrettmuster liegt bei 117 cd/m^2 für die weißen Felder und bei $0,7 \text{ cd/m}^2$ für die schwarzen Felder (Kontrast: 167). Die gesamte Bildgröße beträgt $22 \times 22 \text{ cm}$ ($40.3^\circ \times 40.3^\circ$; 26 rad). Zu randomisierten Zeitpunkten wird zwischen den Schachbrettmustern a) und b) gewechselt (siehe Abschnitt 3.3.2).

Bei der in der klinischen Routine häufig verwendeten Schachbrettmusterumkehrreizung dienen alternierende schwarze und weiße Schachbrettfelder als visuelle Reize (siehe Abb. 2.12). Die VEPs nach Schachbrettmusterumkehrstimulation setzen sich aus den drei Komponenten N75, P100 und N145 zusammen [Halliday et al., 1972; Halliday et al., 1977]. Dabei beziehen sich die jeweiligen Komponenten N75, P100 und N145 auf den Zeitpunkt nach Stimulus-Beginn (Stimulus-Onset), das bedeutet um 75 ms, um 100 ms und um 145 ms nach Stimulus-Beginn. Die entsprechenden Komponenten der mittels MEG ermittelten VEFs werden als N75m, P100m und N145m bezeichnet [Nakamura et al., 1997; Hatanaka

et al., 1997; Shigeto et al., 1998; Hashimoto et al., 1999]. Laufzeitunterschiede in VEPs und VEFs werden in der klinischen Diagnostik zum Nachweis pathologischer Leitungszeitverzögerungen (z.B. bei Multipler Sklerose) verwendet [Lowitzsch et al., 2000]. Die Messung magnetisch evozierter Felder mittels der in dieser Studie verwendeten Methode MEG stellt ein nicht-invasives Verfahren mit hoher zeitlicher und im Gegensatz zur Methode EEG mit hoher räumlicher Auflösung für die Untersuchung der Integrität des visuellen Systems dar.

2.4 Fragestellung

In der vorliegenden Arbeit sollen folgende Fragestellungen untersucht und beantwortet werden:

1. Welche anatomischen Generatoren liegen den durch Schachbrettmusterumkehrreizung visuell evozierten magnetischen Feldern zugrunde?
2. Wie verhalten sich die durch Mittelungstechnik bestimmten Zeitgänge der Stimulusgekoppelten Hirnaktivierungen?
3. Läßt sich anhand der Ergebnisse der anatomischen Generatoren und der zugehörigen Zeitgänge eine Aussage bezüglich sequentieller, paralleler und rückgekoppelter (Feedback-Schleifen) Reizverarbeitung im visuellen System machen?

Kapitel 3

Material und Methoden

3.1 Magnetenzephalographie (MEG)

Bei dem am Institut für Medizin im Forschungszentrum Jülich verwendeten MEG-System, handelt es sich um ein Ganzkopf-Magnetometer-System (Magnes 2500 WH, 4-D-Neuroimaging, San Diego, USA, siehe Abb. 2.1, S. 8) mit 148 Magnetometern, welche helmförmig über dem gesamten Kopf angeordnet sind (siehe Abb. 2.4, S. 10 und Abb. 2.7, S. 14). Die einzelnen Magnetometer haben einen Durchmesser von 2,3 cm und weisen untereinander einen Abstand von 2,9 cm auf (siehe Abb. 2.7, S. 14).

Die Wände der abgeschirmten Kammer (siehe Abb. 2.1, S. 8) bestehen aus einer Kupferschicht, einer 8 mm dicken Aluminium-Schicht (mittig) und zwei jeweils 3 mm-dicken μ -Metall-Lagen (außen und innen). Die 3 mm dicken μ -Metall-Lagen setzen sich jeweils aus drei überlappenden 1 mm dicken μ -Metall-Schichten zusammen. Durch die μ -Metall-Schichten werden niedrigfrequente Magnetfelder abgeschirmt [Hämäläinen et al., 1993]. Durch die Aluminium-Schicht wird eine effektive Abschirmung von externen hochfrequenten Magnetfeldern ermöglicht. Da die Aluminium-Schicht eine Oxidschicht bildet und dadurch nicht leitfähig ist, ist sie zur Gewährleistung der elektrischen Leitfähigkeit an ihren Kontaktstellen (z.B. am Übergang der MEG-Kabine zur Tür des MEG-Systems, siehe Abb. 2.1, S. 8) verkupfert.

In der Abschirmkammer befindet sich ein mit 57 Liter flüssigem Helium gekühlter vakuumisolierter Dewar. -269° Celsius kaltes Helium sichert unter Ausnutzung quantenmechanischer Effekte [Hämäläinen et al., 1993] einen supraleitenden Zustand der unterhalb des Heliumbehälters befindlichen SQUIDs (siehe Abb. 2.4, S. 10). Die gekühlten SQUIDs sind somit in der Lage, die vom Gehirn produzierten sehr schwachen magnetischen Felder zu messen. Interferenzeffekte innerhalb dieser SQUIDs bewirken eine Verstärkung der schwachen Ströme, die bei Durchtritt zeitlich veränderlicher Magnetfelder durch die Spulenoberfläche der Magnetometer entstehen [Hämäläinen et al., 1993]. Diese verstärkten Ströme werden anschließend innerhalb der SQUIDs in Spannung konvertiert.

Zur Elimination störender Magnetfelder externer Quellen werden Referenz-Sensoren eingesetzt. In Falle dieser Studie wurden als Referenz-Sensoren Magnetometer verwendet. Diese Magnetometer-Referenz-Sensoren des Magnes 2500 WH-System setzen sich aus sechs Magnetometern zusammen. Drei der Referenz-Sensoren sind in Betrieb. Die übrigen drei Magnetometer-Referenz-Sensoren dienen als Ersatz-Sensoren. Zusätzlich stehen fünf Gradiometer-Referenz-Sensoren zur Verfügung, welche in dieser Studie nicht verwendet wurden. Durch Referenz-Sensoren wird eine Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses ermöglicht. Um eine Interferenz mit den zu messenden Hirnsignalen zu verhindern, sind diese Referenz-Sensoren im Dewar in grösstmöglichen Abstand zu den MEG-Sensoren positioniert. Referenz-Sensoren detektieren störendes Umgebungsrauschen. Jeder Referenz-Sensor hat eine bestimmte Ausrichtung, die einer der drei Koordinaten x, y oder z im Kartesischen Koordinatensystem entspricht. Dadurch wird gewährleistet, daß Störsignale aus allen drei Raum-Richtungen detektiert werden können. In einer Leermessung (ohne Proband bzw. Patient) werden drei Gewichtungsfaktoren für jeden der 148 MEG-Sensoren (3x148 Gewichte) derart bestimmt, daß der korrelierte Anteil zwischen Referenzsensoren und den MEG-Sensoren (Aufnahmespulen) möglichst klein ist (<1). In der endgültigen Messung mit Proband bzw. Patient werden die Störsignale, die mit den Referenz-Sensoren ermittelt wurden, mit den drei Gewichtungsfaktoren (<1) jedes einzelnen der 148 MEG-Sensoren (Signalkanäle) multipliziert. Dieses Produkt wird in einem weiteren Schritt von den Signal-

3.1. *Magnetenzephalographie (MEG)*

kanälen subtrahiert. Zur Registrierung der Kopfposition relativ zu den MEG-Sensoren der Probanden bzw. Patienten werden fünf Ringspulen an folgenden anatomischen Referenzpunkten platziert: Präaurikularregion (erste Ringspule rechts, zweite Ringspule links) und Frontalregion (dritte Ringspule rechts, vierte Ringspule links, fünfte Ringspule mittig). Die genaue Position der fünf Ringspulen wird vor der endgültigen MEG-Messung über ein kommerziell erhältliches Positions-Mess-System ermittelt (Polhemus, 3Space/Fastrak, USA). Der Sender dieses elektromagnetischen Verfahrens ist fest mit der Kopfstütze der MEG-Liege verbunden. Mit dem Empfänger (Abtastsensor in Form eines Stiftes, Polhemus, 3Space/Fastrak, USA) werden die fünf Ringspulen nacheinander abgetastet. Vor und nach MEG-Messung wird die genaue Spulen-Position (Polhemus, 3Space/Fastrak, USA) mittels der 148 Magnetometer gemessen. Dabei wird der Wert der ersten Spulen-Messung (vor der eigentlichen MEG-Messung) abgespeichert. Die Differenz zwischen der ersten und der zweiten Messung (nach der MEG-Messung) wird zur Information des Experimentators angezeigt, um eine Veränderung der Kopfposition während der MEG-Messung abschätzen zu können. Zusätzlich wird vor jeder Messung auch die gesamte Kopfoberfläche mit dem Empfänger-Stift des Positions-Mess-System abgetastet, um die Kopfform zu ermitteln. Die so ermittelte Kopfform wird einem späteren Schritt unter Zuhilfenahme einer im MEG-Labor des Forschungszentrums Jülich entwickelten Transformationsmatrix mit der individuellen MRT-Aufnahme in Übereinstimmung gebracht.

Elektrische Herzaktivität und Augenbewegungen werden über separate Kanäle aufgezeichnet, um bei der anschließenden Datenvorverarbeitung Artefakte, die mittels Elektrooculogramm (EOG) und Elektrokardiogramm (EKG) gemessen wurden, aus den MEG-Signalen eliminieren zu können.

3.2 Cytoarchitektonische Wahrscheinlichkeitskarten der visuellen corticalen Areale BA 17 (V1), BA 18 (V2) und hOc5 (V5/MT)

An 5 weiblichen und 5 männlichen postmortem Gehirnen wurden cytoarchitektonische Analysen durchgeführt. Die 10 Gehirne stammten von Patienten des Körperspenderprogramms des C. & O. Vogt Instituts für Hirnforschung der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf. Bis auf eine Patientin, die an einer transitorischen motorischen Störung litt, waren in der Krankheitsgeschichte der Körperspender keine neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen bekannt [Amunts et al., 2000]. Die Autopsie wurde innerhalb von 8 bis 24 Stunden nach Eintritt des Todes vorgenommen. Bei allen zehn postmortem Gehirnen waren keine makro- oder mikroanatomischen Malformationen vorhanden.

Über mehrere Monate wurden die zehn postmortem Gehirne in 4%iges nicht gepuffertes Formalin oder in Bodians Lösung, einer Mischung aus Formalin, Ethanol und Eisessig, fixiert. Anschliessend wurde von den fixierten Gehirnen MRT-Aufnahmen mit einer 3D-FLASH Pulssequence (Wiederholungsrate von 40 ms, Umkehrwinkel von 40 und Echozeit von 5 ms) angefertigt (1.5 Tesla, 3D FLASH Siemens, Erlangen, Deutschland). Die so erstellten MRT-Serien setzen sich aus 128 Schichten mit einer räumlichen Auflösung von $1 \times 1 \times 1.17$ mm [Steinmetz et al., 1990] zusammen.

Nach Dehydrierung und Einbettung in Paraffin wurden die postmortem Gehirne in einem weiteren Schritt entlang der coronaren Ebene in $20 \mu\text{m}$ dünne Scheiben geschnitten (Polycut, R. Jung AG, Heidelberg, Deutschland). Für jedes Gehirn wurden insgesamt 6000-7500 solcher Koronarschnitte angefertigt. Während der Sektion wurden niedrig kontrastierte Photoaufnahmen der Oberfläche des noch nicht gefärbten Paraffinblocks angefertigt [siehe Amunts et al. 2004]. Von jedem 15-ten Schnitt wurde auf Glaträgern eine Silberfärbung angefertigt [Merker, 1983]. Durch diese unspezifische dunkle Zellfärbung können die Zellkörper in hohem Kontrast zum Hintergrund dargestellt werden. Dadurch wurde eine zuverlässige Segmentierung der dunkel gefärbten Strukturen mittels automa-

3.2. Cytoarchitektonische Wahrscheinlichkeitskarten der visuellen corticalen Areale BA 17 (V1), BA 18 (V2) und hOc5 (V5/MT)

tisierter Grauwert Schwellenwert-Ermittlung mit geeigneter Aufnahmetechnik (KS400 Image Analyzing System, Care Zeiss, Deutschland) gewährleistet [Zilles et al., 2002b].

Jeder 60-te gefärbte Coronarschnitt wurde mit einer charge-double-device (CCD) Kamera digitalisiert (Sony, 8bit Grauwert Auflösung). Die Aufnahmen der gefärbten Schnitte und die Aufnahmen der Oberfläche des ungefärbten Paraffinblocks während der Sektion dienten als Orientierungsreferenz für die 3D-Rekonstruktion nach der histologischer Untersuchung der jeweiligen Coronarschnitte. Diese 3D-Rekonstruktionen wurden in einem späteren Schritt mit den vor Sektion und Einbettung in Paraffin angefertigten MRT-Aufnahmen (siehe Absatz 2 in diesem Abschnitt) der postmortem Gehirne übereinander-gelagert. Dadurch wurde sichergestellt, daß unvermeidbare Verzerrungen, die durch die Anfertigung der 20 μ m Schichten und die folgenden histologische Untersuchungen hervorgerufen werden, bei der 3D-Rekonstruktion sicher detektiert und entfernt werden konnten [Amunts et al., 2004; Henn et al., 1997; Mohlberg et al., 2003; Schormann und Zilles, 1998].

Die corticalen Grenzen der Areale V1, V2 und V5/MT (hOc5) in den jeweiligen 10 post-mortem Gehirne wurden anhand Untersucher-unabhängiger cytoarchitektonischer Kriterien, die auf dem sogenannten Grey-Level-Index (GLI) – zu deutsch: Grau-Wert-Index – basieren, definiert [Schleicher et al., 1998; Schleicher et al., 1999; Schleicher et al., 2000; Roland und Zilles, 1998]. Der GLI [Zilles et al., 1986; Schleicher und Zilles, 1990] misst in jeder Volumeneinheit des zu untersuchenden Gehirngewebes die Volumenfraktion der dort enthaltenden Zellkörper und ist hoch korreliert mit der Zellpackungsdichte der Neurone [Wree et al., 1982]. Die Tatsache, daß der GLI durch die oft unvermeidbaren lokale Unterschiede der Intensität der Zellfärbung unbeeinflusst bleibt, macht ihn gegenüber rein optischer Zelldichte Messungen, die von der Intensität der Zellfärbung und dem Kontrast zwischen Zellkörpern und Hintergrund abhängen, weit überlegen [Zilles et al., 2002b]. Der GLI liegt der Annahme zugrunde, daß die laminäre Struktur an verschiedenen Orten innerhalb eines cytoarchitektonischen Areals ähnlich ist und daß sich der GLI an dem Übergang in ein anderes corticales Areal signifikant ändert [Schleicher et al., 1998; Schleicher et al.,

1999].

Die Änderung der laminären Struktur von der corticalen Oberfläche zur weißen Substanz ist durch GLI-Profile als quantitative Messung repräsentiert. Es wurden gleichweit voneinander entfernte Zelldichteprofile gebildet. Die laminäre Struktur in jedem Zelldichteprofil setzt sich aus 10 Merkmal-Vektoren [Pearson, 1936; Dixon et al., 1988] zusammen. Eine multivariate Datenanalyse wurde angewandt, um die Unterschiede in der laminären Struktur zwischen zwei benachbarten Blocks der Zelldichteprofile zu detektieren [Schleicher et al., 1999].

Zur Quantifizierung der Unterschiede in der laminären Struktur wurde die Mahalanobis-Abstand-Funktion [Mahalanobis et al., 1949], die auf einer nicht euklidischen Abstandsfunktion basiert, verwendet. Diese quantifizierten Unterschiede der laminären Struktur wurden verwendet, um die Lokalisation der cytoarchitektonischen Grenzen zu definieren [Schleicher et al., 1998; Schleicher et al., 1999; Schleicher et al., 2000]. Die so gewonnenen Grenzen der corticalen Areale V1 (BA 17), V2(BA 18) und V5/MT (hOc5) der individuellen postmortem Gehirne wurden in einem weiteren Schritt einer 3D-Rekonstruktion unterzogen und in die korrespondierenden 3D-Rekonstruktionen der jeweiligen postmortem Gehirne transferiert. Dabei wurden in zwei Schritten zunächst eine affine (lineare) und dann eine nicht-lineare Transformation angewandt [Schormann und Zilles, 1998; Mohlberg et al., 2003], um das histologische Volumen der 10 postmortem Gehirne in das T1-gewichtete MNI-Standard-Referenzgehirn, welches einen Mittelwert über 27 1,5 T MRI-Aufnahmen dieses in vivo Gehirns repräsentiert [Evans et al., 1993; Collins et al., 1994; Holmes et al., 1998], in Übereinstimmung zu bringen.

Der Warping-Algorithmus, welcher ein individuelles cytoarchitektonisch untersuchtes postmortem Gehirn auf das Referenzgehirn transformiert, wird inzwischen durch eine schnelle und automatisierte Transformation realisiert, welche auf Prinzipien der Kontinuumsmechanik beruht [Mohlberg et al., 2003]. Es handelt sich dabei um eine geometrische Transformation, die eine Deformation aller Voxel innerhalb eines 3D-Datensatzes erlaubt [Schormann und Zilles, 1998; Henn et al., 1997]. Anschliessend wurde für jedes

3.3. Experiment

Voxel berechnet, wieviele der zehn untersuchten postmortem Gehirne in diesem Voxel das entsprechende cytoarchitektonisch definierte Areal aufweisen. Die Repräsentation der cytoarchitektonisch definierten corticalen Grenzen V1 (BA 17), V2 (BA 18) und V5 (hOc5), die mittels elastischer Transformation [Mohlberg et al., 2003] und Superposition in das Format des Standard Referenz Gehirns aus Montreal (MNI) [Evans et al., 1993; Collins et al., 1994; Holmes et al., 1998] gebracht wurden, werden als cytoarchitektonische Wahrscheinlichkeitskarten [Zilles et al., 2002b] oder kurz Populationskarten des jeweils entsprechenden Areals [Roland und Zilles, 1994; Roland und Zilles, 1998; Zilles et al., 2002b] bezeichnet. Cytoarchitektonischen Wahrscheinlichkeitskarten sind dreidimensional, werden typischerweise farbkodiert dargestellt und repräsentieren den Grad der Überlappung für jedes Voxels im Raum [Zilles et al., 2002b] (siehe Abb. 2.11, S. 22). Diese Überlappung drückt sich als derjenige Prozentsatz der Anzahl der Gehirne aus, in denen ein gegebenes Voxel mit einem bestimmten corticalen Areal übereinstimmt.

Die Lokalisation, Cytoarchitektonik und das Verhältnis zu makroanatomischen Landmarken wie des Sulcus calcarinus zu BA 17 (V1) der cytoarchitektonischen Wahrscheinlichkeitskarten von BA 17 (V1) und BA 18 (V2) wurde ausführlich in Amunts et al. (2000) beschrieben. Area hOc5 (V5) wurde als ein unabhängiges cytoarchitektonisches Areal im der Region des anterioren, inferior-lateral-occipitalen und superior occipitalen Sulcus identifiziert [Malikovic et al., 2001]. Die Lokalisation von hOc5, das Verhältnis zum Sulcus occipitalis, die Cytoarchitektonik und Korrespondenz zu fMRI-Daten [Wilms et al., 2005] sprechen dafür, daß hOc5 als cytoarchitektonisches Korrelat V5/MT Areals beim Menschen anzusehen ist [Malikovic et al., 2005].

3.3 Experiment

3.3.1 Probandenkollektiv

An der vorliegenden MEG-Studie nahmen sieben gesunde männliche rechtshändige Probanden im Alter von 26.8 ± 4 Jahren teil (Alter \pm Standardabweichung). Der Altersbereich

lag bei 20 bis 32 Jahren. Alle sieben Probanden verfügten über eine normale Sehschärfe oder einen zur normalen Sehschärfe korrigierten Visus und wiesen keine neurologischen Erkrankungen auf. Die Teilnahme am MEG-Experiment erfolgte in Übereinstimmung mit den Richtlinien des Institutional Committee on Human Research gemäß den Richtlinien. Vor der Durchführung der MEG-Messung gaben alle Probanden nach Aufklärung über den Ablauf der Messung ihr schriftliches Einverständnis.

3.3.2 Schachbrettmusterumkehrreizung

Zur Evozierung visueller Antworten wurden Schachbrettmusterumkehrreize ausgewählt, bei dem weiße Schachbrettfelder in schwarze Schachbrettfelder wechseln bzw. schwarze Felder in weiße Felder wechseln (siehe Abb. 2.12, S. 24). Das Interstimulus-Intervall zwischen aufeinander folgenden Schachbrettmusterumkehrreizen wurde gleichverteilt zwischen 2.5 s und 3.5 s randomisiert. Innerhalb der Interstimulus-Intervalle zwischen zwei Schachbrettreizen fand keine Veränderung des Schachbrettreizes statt. Insgesamt wurden 100 Einzelreize (Trials) in Form von Umkehrreizen (siehe Abb. 2.12, S. 24) präsentiert. Das aus weißen und schwarzen Feldern bestehende Schachbrettmuster wurde mit einem Visuellen-Stimulus-Generator (VSG2/3f, Cambridge Research System Ltd.) generiert. Das Schachbrettmuster wurde mit einem Spiegelsystem (VPL-X600E LCD Projektor von Sony), das über dem liegenden Patienten plazierte war, in die MEG-Messkabine projiziert. Die Felder des Schachbrettmusters setzten sich aus 4 x 4 abwechselnd schwarzen und weißen Quadraten zusammen. Jedes Quadrat hatte eine Seitenlänge von 5,5 cm (10.5° ; 0.356 rad). Die Leuchtdichte (Luminanz) des Schachbrettmusters lag bei 117 cd/m² für die weißen Felder und bei $0,7$ cd/m² für die schwarzen Felder (Kontrast: 167). Die gesamte Bildgröße betrug 22 x 22 cm (40.3° x 40.3° ; 26 rad). Der Abstand vom Bildschirm zum Auge des Probanden betrug 30 cm. Ein kleines rotes Quadrat von 0,58 cm Seitenlänge entsprechend einem Sehwinkel von 0.04 rad (1.1° x 1.1°) in der Mitte des Bildschirms diente als Fixationspunkt.

Die genauen Zeitpunkte des Beginns des Bildaufbaus der visuellen Stimuli auf dem

3.3. Experiment

Bildschirm wurde mit einer schnellen Photodiode (Silicon PN photo diode BPW21R, VISHAY, Anstiegszeit und Abfallzeit 3 ns, Frequenzbereich der höchsten Sensitivität: 420 nm–675 nm (Maximum bei 565 nm), entsprechend dem Spektralbereich des menschlichen Sehens), bestimmt. Diese Diode war mit einem Oszilloskop verbunden, so dass eine hochpräzise Bestimmung der Zeitpunkte des Beginns der Stimuluspräsentation auf dem Bildschirm gewährleistet wurde. Die Zeitverzögerung innerhalb des LCD-Projektor (VPL-X600E LCD Projektor von Sony) zwischen der Ankunft der Information des visuellen Stimulus von der VSG Card (VSG2/3f, Cambridge Research System Ltd.) bis zum Beginn des Stimulusaufbaus auf dem Bildschirm betrug $13,6 \text{ ms} \pm 0,1 \text{ ms}$ und wurde durch die entsprechende Versetzung der Triggerzeitpunkte bei der Bestimmung der Stimulusgekoppelten Latenzen berücksichtigt. In Übereinstimmung mit Stephen et al. (2002) wurden diejenigen Zeitpunkte gewählt, die mit dem Beginn des Bildaufbaus korrespondieren. Die Zeit von Beginn des Bildaufbaus bis zum Ende des Bildaufbaus betrug $14,6 \text{ ms} \pm 0,1 \text{ ms}$.

3.3.3 MEG Messung

Die visuell evozierten magnetischen Felder wurden mittels eines Ganzkopf-Magnetometersystems mit 148 Magnetometern (Magnes 2500 WH, 4-D-Neuroimaging, San Diego, USA, siehe Abb. 2.1, S. 8) registriert. Die Messung erfolgte in liegender Position der Probanden. Vor der MEG-Messung wurden die Probanden instruiert, das in der Mitte des Bildschirms befindliche kleine rote Quadrat während der gesamten Messung zu fixieren. Zusätzlich wurden die Probanden angehalten, ihren Kopf während der gesamten Messung nicht zu bewegen und ruhig zu liegen. Die magnetischen Felder wurden mit einer Samplingrate von 1017.25 Hz und einer Bandbreite von 0.1 Hz bis 400 Hz aufgenommen. Zur Registrierung von Augenbewegungen und der elektrischen Herzaktivität wurden zusätzlich zu den MEG-Sensoren Elektrooculogramm- (EOG) und Elektrokardiogramm (EKG)-Kanäle verwendet.

3.3.4 Anpassung Magnetenzephalographischer (MEG) und Magnetresonanztomographischer (MRT) Daten

Nach der MEG-Messung wurde bei allen sieben Probanden eine strukturelle Magnetresonanztomographie Aufnahme mit einem hochauflösenden 1,5 T Siemens Sonata Magnetom Vision System (Firma Siemens, Erlangen, Deutschland) durchgeführt. Die Pixelgrösse für jede T1-gewichtete sagittale Schicht betrug $0.48 \times 0.48 \text{ mm}^2$ mit einem Abstand zwischen den Schichten von 1,5 mm. Es wurde ein isometrisches Volumen mit einer Voxelgrösse von $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$ errechnet, um koronare und axiale Schichtbilder zu rekonstruieren.

Mit einer im MEG-Labor des Forschungszentrums Jülich entwickelten Transformationsmatrix wird die individuellen MRT-Aufnahme des Probanden mit der durch das Positions-Mess-System (Polhemus, 3Space/Fastrak, USA) ermittelten Kopfform übereinander gelagert (siehe auch Abschnitt 3.1).

3.4 Datenanalyse

3.4.1 Vorverarbeitung der MEG-Signale

Zur Detektion und Eliminierung von Artefakten wurden die gemessenen MEG-Signale mit einem Bandpass von 0.5-200 Hz gefiltert. Zusätzlich wurde mittels eines 50 Hz Kerbfilters das Netzbrummen und dessen Harmonische herausgefiltert. Die durch Koregistrierung von MEG-Signalen mit EOG und EKG-Signalen detektierten Augenbewegungs- und EKG-Artefakte in den magnetischen Feldern wurden unter Zuhilfenahme der Independent Component Analysis (ICA) [Bell und Sejnowski, 1995; Jahn et al., 1998] entfernt.

In einem weiteren Schritt wurden die MEG-Signale in einem Zeitintervall von 500 ms vor Stimulusbeginn bis 2000 ms nach Stimulusbeginn gemittelt (siehe Abb. 3.1). Zur Extraktion der physiologisch relevanten Aktivität wurde die bereits bei 0.5-200 Hz gemittelte Antwort in einem anschließenden Schritt mit einem Bandpass von 3-45 Hz gefiltert (BTI-Butterworth-Filter 2ter Ordnung, Grenzen des Bandpassfilters: 2.3 Hz und 45.3 Hz, Firma

3.4. Datenanalyse

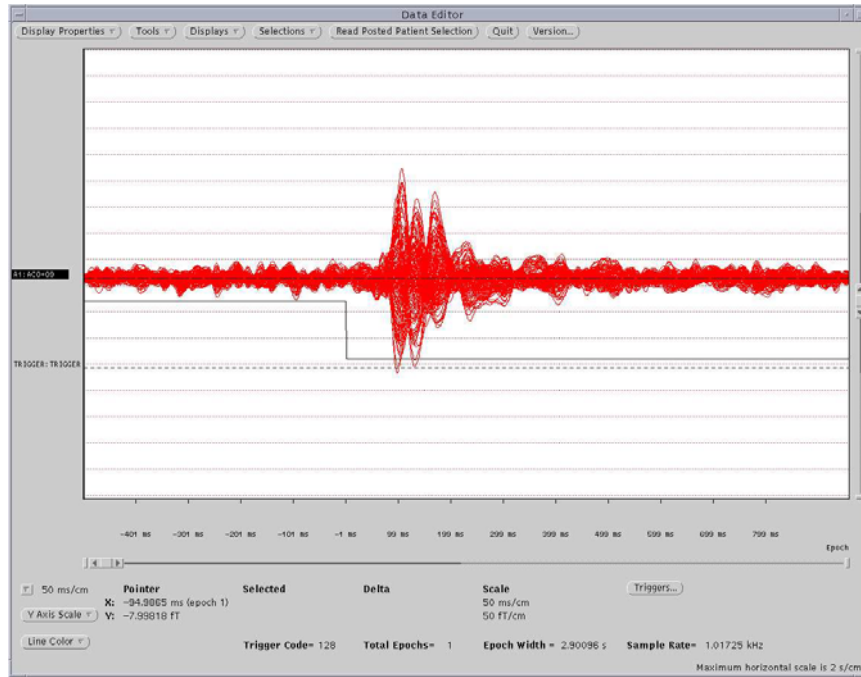


Abbildung 3.1: Gemittelte MEG-Signale der eines Probanden nach Beseitigung der Augenbewegungs- und EKG-Artefakte mittels ICA. Die abfallende Flanke der Stufe in der schwarzen durchgehenden Linie unterhalb der gemittelten MEG-Signale (rot) zeigt den Triggerkanal der Schachbrettmusterumkehrreizung (für technische Details zum Triggerkanal und Stimulus-Onset siehe Abschnitt 3.3.2). Die Darstellung der ermittelten MEG-Signale erfolgte mit einer im MEG-Labor des Forschungszentrum Jülich verwendeten BTI-Software der Firma 4-D Neuroimaging (San Diego, USA).

4-D Neuroimaging, San Diego).

3.4.2 Magnetfeld-Tomographie (MFT)

Um die zugrundeliegenden Quellen der gemessenen MEG-Signale zu bestimmen, wurde ein nicht-lineares iteratives Rückrechnungsverfahren, die sogenannte Magnetfeld-Tomographie (MFT) [Ioannides et al., 1990], angewandt. Die MFT rekonstruiert zu jedem Zeitpunkt in jedem cerebralen Volumenelement (Voxel) die cerebrale Stromdichte, d.h. den von aussen messbaren Nettostrom. Hierzu wird die Stromdichte mittels eines Wahrscheinlichkeitsansatzes als gewichtete Summe der Sensitivitätsprofile der MEG-Sensoren entwickelt.

Um auch tiefere Quellen detektieren zu können, wurden die Sensitivitätsprofile mit einem Gaußschen Gewichtungsfaktor [Ioannides et al., 1990] in Richtung des Schädelinneren gestreckt. Die Parameter dieser Gewichtungsfaktoren wurden für jedes individuelle Gehirn geeicht. Hierzu wurde im jeweiligen Gehirn eine grössere Anzahl von oberflächlich, tiefen und intermediären Dipolen plziert. Mittels eines Optimierungsverfahren wurden die Gewichtungsfaktoren so gewählt, daß oberflächliche, tiefe und intermediäre Dipole mit möglichst großer Genauigkeit lokalisiert werden konnten. Diese aufwendige Prozedur bewirkt, daß - anders als bei den klassischen Minimum-Norm-Inversverfahren- die cerebrale Stromdichte nicht artefiziell an die Hirnoberfläche projiziert wird [Ioannides, 1994; Taylor et al., 1999]. Der für eine stabile Invertierung (d.h. für die Bestimmung der Entwicklungs-Koeffizienten der cerebralen Stromdichte) nötige Regularisierungsparameter wurde durch Testdurchgänge mittels simulierter Daten bestimmt. Für jeden Probanden wurden drei hemisphärische Quellräume (source spaces) definiert, die dem linken, rechten und occipitalen Anteil des Gehirns entsprechen. Die MFT wird separat für die dem jeweiligen Quellraum am nächsten liegenden 90 Kanäle gerechnet, um die neuromagnetische Aktivität zu rekonstruieren. Die Rekonstruktion wurde auf ein aus 2601 Gitterpunkten bestehendes regelmässiges angeordnetes Gitter durchgeführt. Der Abstand der Gitterpunkte für alle drei Quellräume betrug 10 mm, da für jedes Gehirn die gleiche Anzahl von Gitterpunkten verwendet wurde.

Die Magnetfeld-Tomographie (MFT) liefert eine räumliche und zeitliche Verteilung

der zugrundeliegenden Stromstärke der neuromagnetischen Felder des zu untersuchenden Gehirns [Ioannides et al., 1990]. Der in der MFT verwendete iterative Algorithmus ist somit in der Lage, die im Gehirn verteilten Quellen zu identifizieren. Insbesondere müssen keine a priori-Annahmen über die Anzahl der aktiven Quellen gemacht werden.

3.4.3 Bestimmung der Regions Of Interest (ROIs)

Zur Erfassung der Hirnareale, welche signifikante stimulusgekoppelte Antworten aufweisen, wurden sogenannte Regions of Interest (ROIs) nach folgender funktionellen Kriterien bestimmt:

In jedem einzelnen Voxel wurde der Betrag der Stromdichte $\mathbf{j}(\mathbf{r}, t)$ bestimmt. In einem nächsten Schritt wurde eine Baseline-Korrektur mittels des Betrags der Stromdichte $\|\mathbf{j}(\mathbf{r}, t_{\text{prä}})\|$ im Prästimulusintervall $t_{\text{prä}}$ von -500 ms bis 0 ms durchgeführt. In jedem Voxel wurde die 99-te Perzentile der Verteilung von $\|\mathbf{j}(\mathbf{r}, t_{\text{prä}})\|$ von $\|\mathbf{j}(\mathbf{r}, t)\|$ subtrahiert, um ein Konfidenzniveau zu ermitteln. Dadurch konnte bestimmt werden, ob eine Antwort den Prästimulusbereich überschreitet. Ein ROI musste definitionsgemäss einen räumlichen Peak des um die Baseline korrigierten Betrags der Stromdichte innerhalb der ersten 300 ms nach Stimulus-Onset mit einer Aktivierungsdauer und einer stabilen Lokalisation von mindestens 10 ms aufweisen.

3.5 Anatomische Identifikation aktiver Generatoren mittels cytoarchitektonischer Wahrscheinlichkeitskarten

3.5.1 Anpassung von cytoarchitektonischen Wahrscheinlichkeitskarten und MRT-Daten

Die anatomische Identifikation aktiver Generatoren erfordert, dass wir die Lage und räumliche Ausdehnung der MFT-Aktivierung mit der Lage und räumlichen Ausdehnung der anatomischen Wahrscheinlichkeitskarten vergleichen. Hierzu müssen drei verschiedene

dreidimensionale Datensätze übereinandergelagert und miteinander verglichen werden: (i) die anatomische MRT-Aufnahme, (ii) die rekonstruierte cerebrale Stromdichte und (iii) die anatomische Wahrscheinlichkeitskarte. Der Abgleich dieser drei Datentypen erfordert ein gemeinsames Datenformat. Dementsprechend wurden alle drei Datensätze auf eine gemeinsame Voxelgrösse von $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$ angepasst.

Die anatomische MRT-Aufnahme sowie die rekonstruierte cerebrale Stromdichte beziehen sich auf ein Gehirn eines einzelnen Probanden. Im Gegensatz hierzu bezieht sich eine anatomische Wahrscheinlichkeitskarte auf das MNI-Standard-Referenzgehirn. Während die anatomischen Wahrscheinlichkeitskarten “statische” dreidimensionale Datensätze sind, handelt es sich bei der rekonstruierten cerebralen Stromdichte um einen “dynamischen” dreidimensionalen Datensatz, d.h. um eine Sequenz von 3000 dreidimensionalen Datensätzen (von denen jeder mehrere Tausend Voxel enthält), da unser peristimulus-Zeitfenster 3000 Zeitpunkte enthält. Um die rekonstruierte cerebrale Stromdichte mit den anatomischen Wahrscheinlichkeitskarten zu vergleichen, kann man zwei Strategien verfolgen: (i) Die rekonstruierte cerebrale Stromdichte eines jeden Probanden wird auf das MNI-Standard-Referenzgehirn mit linearen und nicht-linearen Transformationen [Mohlberg et al., 2003] übertragen. (ii) Mit den entsprechenden Transformationen werden umgekehrt die anatomischen Wahrscheinlichkeitskarten vom MNI-Standard-Referenzgehirn auf das jeweilige Probandengehirn übertragen (Abb. 2.11, S. 22).

Strategie (i) ist nachteilig, da die Transformation der zeitlichen Abfolge von 3000 Datensätzen der rekonstruierten cerebralen Stromdichte sehr Rechenzeit-intensiv ist. Deswegen wurde in dieser Arbeit Strategie (ii) gewählt, so dass nur eine Transformation der “statischen” anatomischen Wahrscheinlichkeitskarten (vom MNI-Standard-Referenzgehirn auf das jeweilige Probandengehirn) nötig ist, um die rekonstruierte cerebrale Stromdichte zu den 3000 verschiedenen Zeitpunkten zu untersuchen. Strategie (ii) ist außerdem deswegen vorteilhaft, da sie es erlaubt die rekonstruierte cerebrale Stromdichte im Zusammenhang mit der Makroanatomie des jeweiligen individuellen Gehirns zu analysieren, und es somit erleichtert, Aktivierungen, die sich bezüglich Lage, Ausdehnung und Zeitgang unterschei-

3.5. Anatomische Identifikation aktiver Generatoren mittels cytoarchitektonischer Wahrscheinlichkeitskarten

den, besser voneinander abzugrenzen, da Verzerrungen durch lineare bzw. nicht-lineare Transformationen vermieden werden.

Um die individuellen MRT-Aufnahmen der jeweiligen Probanden mit den cytoarchitektonischen Wahrscheinlichkeitskarten V1, V2 und V5 [Amunts et al., 2000; Malikovic et al., 2001] zu fusionieren, wurde somit das MNI-Standard-Referenzgehirn [Evans et al., 1993; Collins et al., 1994; Holmes et al., 1998], welches die quantifizierte cytoarchitektonischen Grenzen corticaler Areale in Form der cytoarchitektonischen Wahrscheinlichkeitskarten enthält [Zilles et al., 2002b], mittels einer nicht-linearen Transformation [Mohlberg et al., 2003] auf das jeweilig zu untersuchende Probandengehirn angepasst [Dammers et al., 2004; Mohlberg et al., 2005]. Auf diese Weise konnte für jedes der sieben Probandengehirne der vorliegenden Studie, von denen nur makroanatomische Information in Form von MRT Aufnahmen vorliegen, eine Wahrscheinlichkeitsaussage bezüglich der Ausdehnung und Lage cytoarchitektonisch definierter Areale gemacht werden.

Mit den im folgenden aufgelisteten Größen konnte eine quantitative anatomische Identifikation der aktiven Hirnareale durchgeführt werden. Die Methoden der Abschnitte 3.5.3–3.5.5 ermöglichen es, die Nähe zwischen einer Aktivierung und einer cytoarchitektonischen Wahrscheinlichkeitskarte für V1 (BA 17), V2 (BA 18) oder V5 (hOc5) zu quantifizieren und setzen dabei die Identifikation eines ROIs voraus. Im Gegensatz hierzu bestimmt die Methode aus Abschnitt 3.5.6 das Verhältnis der Aktivierung in V1 im Vergleich zur Aktivierung in V2, wobei es die cytoarchitektonische Wahrscheinlichkeitskarte für V1 bzw. V2 zur Berechnung der Gesamtaktivität in V1 bzw. V2 verwendet. Hierfür ist insbesondere keine vorherige ROI-Bestimmung nötig.

Im Folgenden werden die corticalen Areale BA 17 (Area striata, V1), BA 18 (Area occipitalis, V2) und hOc5 (human occipital cortex 5, V5) aus Übersichtgründen als V1, V2 bzw. V5 bezeichnet.

3.5.2 Orte maximaler Aktivierung

Es wurden alle ROIs detektiert, die in visuellen corticalen Arealen innerhalb der ersten 300 ms nach Stimulus-Beginn aktiviert waren [Barnikol et al., 2004; Barnikol et al., 2005]. In einem Zeitgang sequentieller Aktivierung in einem ROI wurde der Zeitpunkt t_{\max} und die Lokalisation \mathbf{r}_{\max} der maximalen Aktivität des betreffenden ROI ausgewählt. Zum Zeitpunkt t_{\max} und der Lokalisation \mathbf{r}_{\max} ist die räumliche Trennschärfe des ROIs stärker im Vergleich zu benachbarten Aktivitäten. Aus diesem Grund wird die Überlappung von ROI und jeweils korrespondierender cytoarchitektonischer Wahrscheinlichkeitskarte zum Zeitpunkt t_{\max} und am Ort \mathbf{r}_{\max} berechnet.

3.5.3 Überlappung zwischen ROI und cytoarchitektonischer Wahrscheinlichkeitskarte

Da die räumliche Ausdehnung der rekonstruierten Stromdichte in Abhängigkeit vom Signal-Rausch-Verhältniss und der Tiefe der Quelle erheblich variieren kann, wurde ein Schwellenwert von 70% der maximalen Aktivität verwendet, um nur starke Aktivität zu extrahieren. Das bedeutet, daß ein ROI nur Voxel enthält, welche eine Aktivität aufweisen, die mindestens 70% der maximalen Aktivität des ROIs beträgt. Die maximale Aktivität eines ROIs ist die Aktivität zum Zeitpunkt t_{\max} in dem Voxel (am Ort \mathbf{r}_{\max}), welches die stärkste Aktivierung aufweist.

Analog zum gewählten Schwellenwert für die maximale Aktivität eines ROI, wurde auch für die cytoarchitektonischen Wahrscheinlichkeitskarten ein Schwellenwert festgesetzt. Dadurch war gewährleistet, dass nur diejenigen Voxel der cytoarchitektonischen Wahrscheinlichkeitskarten extrahiert wurden, die mit einer ausreichend hohen Wahrscheinlichkeit in einem cytoarchitektonisch definierten Areal zu finden sind. Für die cytoarchitektonischen Wahrscheinlichkeitskarten der Areale V1 und V2 wurde ein Schwellenwert von 50% festgelegt. Dieser 50%-Schwellenwert wurde in vergangenen PET-Studien standardmäßig verwendet (siehe Larsson et al., 2002). Die Volumina der 50%-

3.5. Anatomische Identifikation aktiver Generatoren mittels cytoarchitektonischer Wahrscheinlichkeitskarten

Wahrscheinlichkeitskarten von V1 bzw. V2 betragen im MNI-Referenzgehirn 41.90 cm^3 bzw. 36.16 cm^3 , was dem Volumen von Kugeln mit den Radien 2.15 cm bzw. 2.05 cm entspricht. Eine 50%-Wahrscheinlichkeitskarte von z.B. von V1 enthält dabei nur die Voxel, welche mit mindestens 50% Wahrscheinlichkeit – also in 5 von 10 post mortem-Gehirnen – zu V1 gehören. Die Lokalisation und Ausdehnung der cytoarchitektonisch definierten Areale wurde in einem nächsten Schritt mit den rein funktionell ermittelten ROIs verglichen.

Area V5 ist deutlich kleiner als Area V1 und Area V2 [Malikovic et al., 2001] (siehe Abb. 2.11, S. 22). Das Volumen der 50%-Wahrscheinlichkeitskarte von V5 im MNI-Referenzgehirn beträgt 0.36 cm^3 , was dem Volumen einer Kugel mit Radius 0.44 cm entspricht. Die Volumina der 50%-Wahrscheinlichkeitskarten von V1 bzw. V2 sind somit mehr als 100mal größer als das Volumen der 50%-Wahrscheinlichkeitskarte von V5. Zudem ist das Volumen der 50%-Wahrscheinlichkeitskarte von V5 gering im Vergleich zu dem Volumen des für die MEG-Rückrechnung verwendeten “MFT-Voxels”, welches ca. 1 cm^3 misst. Letzteres wird durch den Abstand der Gitterpunkte bestimmt, welcher – je nach Kopfgröße – ca. 1 cm beträgt. Um die geringe Größe von V5 zu kompensieren, verwenden wir für V5 eine 30%-Wahrscheinlichkeitskarte, die im MNI-Referenzgehirn ein Volumen von 3.33 cm^3 hat, welches einer Kugel mit Radius 0.93 cm entspricht. Die hier angeführten Werte im MNI-Referenzgehirn beziehen sich auf V1, V2 und V5 in beiden Hemisphären.

Um die Überlappung zwischen dem jeweiligen 70%-ROI (zum Zeitpunkt t_{\max} der Peak-Aktivierung) und der 50%-Wahrscheinlichkeitskarte von V1 oder V2 bzw. der 30%-Wahrscheinlichkeitskarte von V5 zu berechnen, wurden alle Voxel, die sowohl im 70%-ROI als auch der korrespondierenden 50%-Wahrscheinlichkeitskarte von V1 oder V2 bzw. der 30%-Karte von V5 gezählt. Die so ermittelte Anzahl der übereinstimmenden Voxel wurde anschließend mit der Anzahl der Voxel des Referenzvolumens dividiert. Um einen Vergleich mit angemessener Referenz zu ermöglichen, wurde das kleinere Volumen als Referenzvolumen definiert. Das bedeutet, wenn z.B. das Volumen des 70%-ROI im Vergleich zu dem Volumen der 50%-Wahrscheinlichkeitskarte kleiner ausfällt, wurde die Anzahl der Voxel

des 70%-ROIs als Referenzvolumen ausgewählt.

3.5.4 Mittlerer Voxel-zu-Voxel-Abstand zwischen ROI und cytoarchitektonischer Wahrscheinlichkeitskarte

Der mittlere Voxel-zu-Voxel-Abstand zwischen einem 70%-ROI und einer 50%- bzw. 30%-Wahrscheinlichkeitskarte wird in folgender Weise bestimmt. Wir ermitteln für jedes Voxel des 70%-ROIs den kleinsten Abstand zum nächstgelegenen Voxel der 50%- bzw. 30%-Wahrscheinlichkeitskarte. Der Mittelwert all dieser Werte ist der mittlere Voxel-zu-Voxel-Abstand zwischen dem 70%-ROI und der 50%- bzw. 30%-Wahrscheinlichkeitskarte. Diese Größe ermittelt, ob und in welchem Ausmaß das ROI nicht mit der jeweiligen cytoarchitektonischen Wahrscheinlichkeitskarte überlappt. Insbesondere wird hierdurch die räumliche Ausdehnung des nicht-überlappenden Anteils von 70%-ROI und 50%- bzw. 30%-Wahrscheinlichkeitskarte abgeschätzt.

3.5.5 Minimaler Abstand zwischen maximaler MFT-Aktivierung und cytoarchitektonischer Wahrscheinlichkeitskarte

Es wurde der kleinste Abstand zwischen einer 50%- bzw. 30%-Wahrscheinlichkeitskarte und \mathbf{r}_{\max} , dem Ort maximaler Aktivierung des ROIs, bestimmt. Auf diese Weise wird ermittelt, ob die stärkste Aktivierung innerhalb einer Wahrscheinlichkeitskarte liegt bzw. wie weit sie von der Wahrscheinlichkeitskarte entfernt ist.

3.5.6 Verhältnis der anatomisch gewichteten Aktivierung in V1 und V2

Die cytoarchitektonischen Wahrscheinlichkeitskarten von V5 weisen keine Überlappung mit den cytoarchitektonischen Wahrscheinlichkeitskarten von V1 bzw. V2 auf. Im Gegensatz dazu überlappen die Wahrscheinlichkeitskarten von V1 und V2 in beträchtlichem Ausmaß (Abb. 3.2, S. 45). Um die anteilige Aktivierung von V1 und V2 für jede Komponente (N75m, P100m und N145m) separat abzuschätzen, wird das Verhältnis zwischen A_1 , der anatomisch gewichteten Aktivierung in V1, und A_2 , der anatomisch gewichteten

Aktivierung in V2, bestimmt. Die anatomisch gewichtete MFT-Aktivierung in einem Voxel der Wahrscheinlichkeitskarte von V1 bzw. V2 ist das Produkt aus MFT-Aktivierung und der durch die jeweilige Wahrscheinlichkeitskarte gegebenen anatomischen Gewichtung des Voxels. Die anatomische Gewichtung eines Voxels wird berechnet als Wert der Wahrscheinlichkeitskarte dividiert durch die Summe der Werte aller Voxel der Wahrscheinlichkeitskarte. Die anatomisch gewichtete MFT-Aktivierung in V1 bzw. V2 wird dann ermittelt, indem die anatomisch gewichteten MFT-Aktivierung in jedem Voxel der gesamten Wahrscheinlichkeitskarte von V1 bzw. V2 über die gesamte Wahrscheinlichkeitskarte von V1 bzw. V2 aufsummiert wird. Die Summation läuft hierbei über die gesamte Wahrscheinlichkeitskarte und ist nicht auf die 50%-Wahrscheinlichkeitskarte beschränkt. A_1 und A_2 , die anatomisch gewichteten Aktivierungen in V1 und V2 lassen sich also folgendermassen berechnen:

$$A_1(t) = \sum_{j \text{ (Voxel in V1)}} p_j^{(1)} \|\mathbf{j}(\mathbf{r}_j, t)\|, \quad A_2(t) = \sum_{j \text{ (Voxel in V2)}} p_j^{(2)} \|\mathbf{j}(\mathbf{r}_j, t)\|, \quad (3.1)$$

mit

$$p_j^{(1)} = \frac{w_j^{(1)}}{\sum_{k \text{ (Voxel in V1)}} w_k^{(1)}}, \quad p_j^{(2)} = \frac{w_j^{(2)}}{\sum_{k \text{ (Voxel in V2)}} w_k^{(2)}}. \quad (3.2)$$

$\|\mathbf{j}(\mathbf{r}_j, t)\|$ ist der Betrag der mittels MFT ermittelten cerebralen Stromdichte im Voxel mit Index j zur Zeit t . $p_j^{(1)}$ bzw. $p_j^{(2)}$ bezeichnen die anatomische Gewichtung des Voxels mit Index j von V1 bzw. V2. $w_j^{(1)}$ bzw. $w_j^{(2)}$ sind der Wert der Wahrscheinlichkeitskarte von V1 bzw. V2 im Voxel mit Index j . Der Wert eines Voxels einer Wahrscheinlichkeitskarte liegt zwischen 1 und 10, entsprechend einem oder zehn überlappenden post mortem-Gehirnen (siehe Abb. 2.11, S. 22). $\sum_{j \text{ (Voxel in V1)}}$ bzw. $\sum_{j \text{ (Voxel in V2)}}$ bedeutet, dass über alle Voxel in V1 bzw. V2 summiert wird.

Zu den jeweiligen Zeitpunkten t , die den Komponenten N75m, P100m bzw. N145m entsprechen, lautet das Verhältnis zwischen der anatomisch gewichteten Aktivierung in V1 und der anatomisch gewichteten Aktivierung in V2: $A_1(t)/A_2(t)$.

Die in Gleichung (3.2) definierte anatomische Gewichtung ergibt über alle Voxel einer

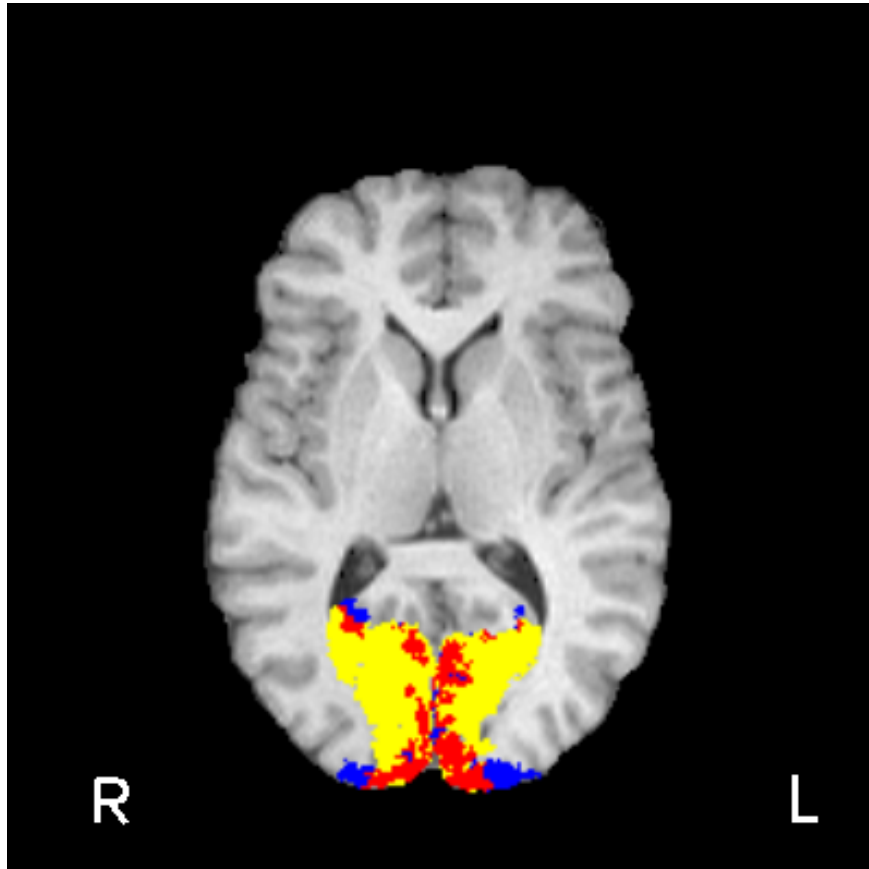


Abbildung 3.2: 50% Wahrscheinlichkeitskarten mit Überlappung von fünf der zehn postmortem Gehirne der Areale V1 (BA 17) und V2 (BA 18) eines Probanden dieser Studie nach Transformation vom MNI-Standard-Referenzgehirn. Dargestellter Transversalschnitt mit maximaler Überlappung zwischen den cytoarchitektonischen Wahrscheinlichkeitskarten von V1 und V2. Gelbe Voxel und blaue Voxel sind jeweils exklusiv nur V1 bzw. V2 zuzuordnen. Rote Voxel gehören sowohl zur cytoarchitektonischen Wahrscheinlichkeitskarte von V1 als auch zur cytoarchitektonischen Wahrscheinlichkeitskarte von V2.

Wahrscheinlichkeitskarte aufsummiert per definitionem den Wert 1:

$$\sum_{j \text{ (Voxel in V1)}} p_j^{(1)} = 1, \quad \sum_{j \text{ (Voxel in V2)}} p_j^{(2)} = 1. \quad (3.3)$$

Hierdurch wird sichergestellt, dass bei der Bestimmung der anatomisch gewichteten Aktivierung in V1 bzw. V2 die MFT-Aktivierung über die Wahrscheinlichkeitskarte gemittelt unverändert bleibt und insbesondere die MFT-Aktivierung nicht in einem der Areale unzulässigerweise höher bewertet wird. Vielmehr wird durch die anatomische Gewichtung bewirkt, dass die MFT-Aktivierung an Orten mit hoher bzw. niedriger anatomischer Gewichtung, d.h. an Orten, die mit grosser bzw. geringer Wahrscheinlichkeit zu V1 bzw. V2 gehören, stärker bzw. schwächer berücksichtigt wird. Auf diese Weise wird berücksichtigt, daß die Wahrscheinlichkeitskarten von V1 und V2 unterschiedliche geometrische Eigenschaften haben: Die Wahrscheinlichkeitskarte von V2 ist räumlich deutlich mehr ausgelehnt als die eher fokal zentrierte Wahrscheinlichkeitskarte von V1 (Abb. 2.11, S. 22): Dies zeigt sich im Verhältnis der Volumina der 10%-, 50%- und 100%-Wahrscheinlichkeitskarten von V1 zu den Volumina der 10%-, 50%- und 100%-Wahrscheinlichkeitskarten von V2 im MNI-Referenzgehirn, welche jeweils 1.21, 0.89 und 0.05 lauten.

Für die Bestimmung der in den Abschnitten 3.5.3-3.5.6 definierten Größen werden jeweils die gesamten Wahrscheinlichkeitskarten von V1 bzw. V2 verwendet, welche Voxel aus beiden Hemisphären enthalten. Im Gegensatz hierzu werden zur Untersuchung der ROIs in der Nähe von V5 (mit den Größen aus den Abschnitten 3.5.3-3.5.5) nur unilaterale Wahrscheinlichkeitskarten von V5 verwendet, da in allen sieben Probanden dieser Studie V5 jeweils nur unilateral aktiviert wurde.

Alle in den Abschnitten 3.5.3-3.5.6 definierten Größen werden für jeden Proband einzeln berechnet. Die Ergebnisse werden in einem folgenden Schritt jeweils über alle Probanden gemittelt bzw. statistisch ausgewertet.

3.6 Latenzen und Normierung

Eine Quantifizierung des zeitlichen Musters der Reizantworten aller ROIs wurde folgendermaßen durchgeführt: Für jedes ROI wurde die Lokalisation \mathbf{r}_{\max} maximaler Aktivierung (innerhalb der ersten 300 ms nach Stimulus-Beginn) bestimmt. Die Latenzen der maximalen Aktivierungen des um die Baseline korrigierten Betrags $\|\mathbf{j}(\mathbf{r}_{\max}, t)\|$ der Stromdichte wurden für alle maximalen Aktivierungen detektiert. Anschließend wurde die Amplitude der verschiedenen Aktivierungen bestimmt. Das Inversverfahren MFT liefert die Stromdichte in willkürlichen Einheiten [Ioannides et al., 1990]. Um nicht nur die Latenzen der Aktivierungen, sondern auch ihre Amplituden über alle sieben Probanden vergleichen zu können, wurde eine Normierung mittels Division des Mittelwertes der single run-Aktivität (ungemittelte Aktivität) in folgender Weise durchgeführt:

1. Für jedes ROI (mit Lokalisation \mathbf{r}_{\max}) und für jeden Zeitpunkt t wurde die Stromdichte der zugrundeliegenden gemittelten magnetischen Felder $\mathbf{j}_{\text{av}}(\mathbf{r}_{\max}, t)$ mit MFT ohne Baseline-Korrektur ermittelt [Ioannides et al., 1990].

2. Mittels MFT [Ioannides et al., 1990] wurde die single run-Stromdichte $\mathbf{j}_{\text{sr}}(\mathbf{r}, t)$ für jedes ROI (mit Lokalisation \mathbf{r}_{\max}) und für jeden Zeitpunkt t auf einem Supercomputer (IBM Cluster) ohne Baseline-Korrektur berechnet (siehe [Tass et al. 2003]). $\mathbf{j}_{\text{sr}}(\mathbf{r}, t)$ setzt sich zusammen aus (i) an den Stimulus gekoppelter physiologischer Aktivität, die durch die Mittelungstechnik extrahiert wurde, (ii) physiologischer Aktivität, die nicht an den Stimulus gekoppelt ist und durch die Mittelungstechnik herausgemittelt werden würde und (iii) Rauschen [Tass et al. 2003]. Um die gemittelte single run-Aktivität zu erhalten, wurde der Mittelwert der single run-Aktivität berechnet: $\langle \|\mathbf{j}_{\text{sr}}(\mathbf{r}_{\max}, t)\| \rangle$. $\|\mathbf{j}\|$ ist der Betrag des Vektors \mathbf{j} , während $\langle x \rangle$ die Mittelung von x über die Zeit darstellt. Dies wurde für das gesamte Experiment (inklusive aller 100 Reizdarbietungen) durchgeführt.

3. Die normierte Stromdichte $\mathbf{j}_{\text{norm}}(\mathbf{r}_{\max}, t)$ ist gegeben durch

$$\mathbf{j}_{\text{norm}}(\mathbf{r}_{\max}, t) = \frac{\mathbf{j}(\mathbf{r}_{\max}, t)}{\langle \|\mathbf{j}_{\text{sr}}(\mathbf{r}_{\max}, t)\| \rangle} . \quad (3.4)$$

Diese Normierung liefert eine Abschätzung des Verhältnisses zwischen Stimulus-

gekoppelter Aktivität einerseits und der (Stimulus-gekoppelten sowie nicht Stimulus-gekoppelten) Gesamtaktivität samt Rauschen andererseits. Diese Normierung wird für jedes ROI separat durchgeführt.

4. Korrektur der Baseline: Um den Anteil der normierten Stromdichte, welcher den Prästimulus-Baseline-Bereich überschreitet, für jedes ROI (mit Lokalisation \mathbf{r}_{\max}) zu bestimmen, wurde die 99te Perzentile der Verteilung des Betrags der normierten Stromdichte $\|\mathbf{j}_{\text{norm}}(\mathbf{r}_{\max}, t_{\text{prä}})\|$ im Prästimulusintervall $t_{\text{prä}}$ von -500 ms bis 0 ms berechnet. Um ein Konfidenzniveau zu ermitteln, wurde die 99-te Perzentile von $\|\mathbf{j}_{\text{norm}}(\mathbf{r}_{\max}, t_{\text{prä}})\|$ von $\|\mathbf{j}_{\text{norm}}(\mathbf{r}_{\max}, t)\|$ subtrahiert. Dieser um die Baseline korrigierte Betrag der normierten Stromdichte wird als normierte Aktivierung bezeichnet.

Kapitel 4

Ergebnisse

4.1 Corticale Generatoren der zugrundeliegenden VEFs

Die Ergebnisse dieser Studie ergaben in allen sieben Probanden konsistente Generatoren in V1/V2 and V5 and konsistente Zeitgänge der Stimulus-gekoppelten Aktivierungen (siehe Abb. 4.1, S. 50. Die V5-Aktivierung war in allen sieben Probanden unilateral lokalisiert (V5 rechts in drei Probanden, V5 links in vier Probanden). Die V1/V2 Aktivierung war in allen sieben Probanden bilateral lokalisiert.

4.1.1 Anatomische Identifikation der Generatoren

Alle auf die in den Abschnitten 3.4.3 und 3.5.2 beschriebene Weise detektierten ROIs wurden im Bereich von V1/V2 bzw. im Bereich von V5 detektiert. Die räumliche Beziehung zwischen den ROIs und den cytoarchitektonischen Wahrscheinlichkeitskarten wurde mit den in den Abschnitten 3.5.3–3.5.5 definierten Methoden bestimmt:

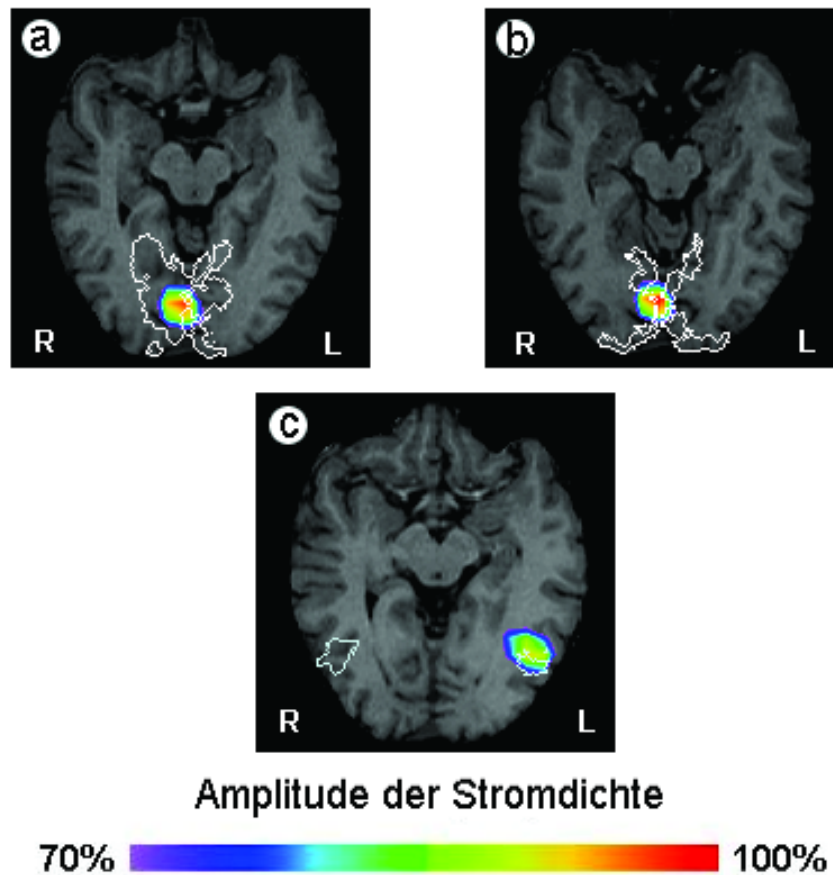


Abbildung 4.1: Stärkste Stimulus-gekoppelte MFT-Aktivierungen bei Schachbrettmusterumkehrreizung in einem Probandengehirn dieser Studie. Der Betrag der um die Baseline korrigierten Stromdichte des gemittelten Magnetfeldes ist farbig kodiert dargestellt. MFT-Aktivierungen in V1 (a), V2 (b) und V5 (c) wurden mit der zugehörigen MRT-Aufnahme des Probanden zusammen mit den Konturlinien der cytoarchitektonischen Wahrscheinlichkeitskarten eingezeichnet: 50 %-Konturlinie für V1 (a), und V2 (b) sowie 30 %-Konturlinie für V5 (c). L und R bezeichnen die rechte bzw. linke Hemisphäre der dargestellten Transversal-Schnitte.

Überlappung zwischen ROIs und cytoarchitektonischen Wahrscheinlichkeitskarten

Die ermittelten ROIs im Bereich V1/V2 zeigten über alle sieben Probanden gemittelt eine deutliche Überlappung mit der cytoarchitektonischen Wahrscheinlichkeitskarte von V1 ($40.30\% \pm 16.62\%$ = Mittelwert \pm Standardabweichung), wohingegen die über alle sieben Probanden gemittelte Überlappung mit der cytoarchitektonischen Wahrscheinlichkeitskarte von V2 weniger stark ausgeprägt war ($19.78\% \pm 8.93\%$) (siehe Tabelle 1). Die über alle sieben Probanden gemittelte Überlappung mit der cytoarchitektonischen Wahrscheinlichkeitskarte war für V1 signifikant größer als für V2 (T-test, $p < 0.014$).

Die Lokalisation und die Ausdehnung derjenigen ROIs im Bereich von V5 wiesen über alle sieben Probanden gemittelt eine gute Übereinstimmung mit der Lokalisation und Ausbreitung der 30% Wahrscheinlichkeitskarte von V5 auf ($37.08\% \pm 29.72\%$) (Tabelle 1). Die über alle sieben Probanden gemittelte Überlappung zwischen den 50%-Wahrscheinlichkeitskarten von V1 und den zugehörigen ROIs einerseits und die über alle sieben Probanden gemittelte Überlappung zwischen den 30%-Wahrscheinlichkeitskarten von V5 und den zugehörigen ROIs andererseits waren statistisch nicht signifikant (T-test), wobei ein derartiger Vergleich nur beschränkt aussagekräftig ist, da Wahrscheinlichkeitskarten mit unterschiedlichen Wahrscheinlichkeitsschwellen (30% und 50%) verwendet wurden. Ebenso waren die über alle sieben Probanden gemittelte Überlappung zwischen den 50%-Wahrscheinlichkeitskarten von V2 und den zugehörigen ROIs einerseits und die über alle sieben Probanden gemittelte Überlappung zwischen den 30%-Wahrscheinlichkeitskarten von V5 und den zugehörigen ROIs andererseits statistisch nicht signifikant (T-test)

Die 70%-ROIs im Bereich von V1/V2 waren mit einem über die sieben Probanden gemittelten Volumen von 18.13 cm^3 größer als die 70%-ROIs im Bereich von V5, deren mittleres Volumen 8.72 cm^3 betrug. Die Volumina 18.13 cm^3 bzw. 8.72 cm^3 entsprechen Kugeln mit Radien von 1.63 cm bzw. 1.28 cm.

Überlappung zwischen MFT-Aktivierungen und cytoarchitektonischen Wahrscheinlichkeitskarten von V1, V2 und V5

Area	Schwelle (%)	Überlappung (%)
V1	50	40.30 \pm 16.62
V2	50	19.78 \pm 8.93
V5	30	37.08 \pm 29.72

Tabelle 1: Überlappung zwischen cytoarchitektonischen Wahrscheinlichkeitskarten von V1, V2 und V5 und den zugehörigen MFT-Aktivierungen (70%-ROIs), gemittelt über alle sieben Probanden (siehe Abschnitt 3.5.3). Um die cytoarchitektonischen Wahrscheinlichkeitskarten zu fokussieren, wurde jeweils eine Schwelle verwendet, wobei nur die Voxel zur jeweiligen Wahrscheinlichkeitskarte mit hinzugerechnet wurden, deren Wahrscheinlichkeit den Schwellenwert 50% bzw. 30% (zweite Spalte) überschreiten. Zur Bestimmung der Überlappung zwischen einem 70%-ROI und einer 30%- bzw. 50%-Wahrscheinlichkeitskarte wurde die Anzahl der Voxel bestimmt, die sowohl im ROI als auch in der Wahrscheinlichkeitskarte enthalten sind, und durch die Anzahl der Voxel im Referenzvolumen geteilt. Das Referenzvolumen ist jeweils das kleinere der beiden Volumina (70%-ROI und 30%- bzw. 50%-Wahrscheinlichkeitskarte).

Mittlerer Voxel-zu-Voxel-Abstand zwischen ROIs und cytoarchitektonischen Wahrscheinlichkeitskarten

Um die Nähe cytoarchitektonischer Wahrscheinlichkeitskarten zu den zugehörigen ROIs und insbesondere zu den nicht-überlappenden Anteilen der ROIs zu demonstrieren, wurden die mittleren Voxel-zu-Voxel-Abstände zwischen ROIs und cytoarchitektonischen Wahrscheinlichkeitskarten, wie in Abschnitt 3.5.4 beschrieben, berechnet (Abstand 1 in Tabelle 2). Der (über alle sieben Probanden gemittelte) mittlere Voxel-zu-Voxel-Abstand zwischen cytoarchitektonischen Wahrscheinlichkeitskarten und zugehörigen ROIs ist am kleinsten für V1 (3.86 ± 3.29 mm) und insbesondere kleiner als für V2 (6.52 ± 5.64 mm). Dieser Unterschied ist allerdings statistisch nicht signifikant (T-test). Obwohl V5 deutlich kleiner als V1 und V2 ist (siehe Abb. 2.11 und Abschnitt 3.5.3), ist dennoch der (über alle sieben

Probanden gemittelte) mittlere Voxel-zu-Voxel-Abstand zwischen den cytoarchitektonischen Wahrscheinlichkeitskarten von V5 und den zugehörigen ROIs gering (2.72 ± 1.91 mm). Dieser Wert zeigt deutlich die Nähe zwischen den Aktivierungen und V5.

Insgesamt gibt es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den (über alle sieben Probanden gemittelten) mittleren Voxel-zu-Voxel-Abständen zwischen den jeweiligen ROIs und den cytoarchitektonischen Wahrscheinlichkeitskarten von V1, V2 bzw. V5 (T-test).

Abstand zwischen MFT-Aktivierungen und cytoarchitektonischen Wahrscheinlichkeitskarten von V1, V2 und V5

Area	Schwelle (%)	Abstand 1 (mm)	Abstand 2 (mm)
V1	50	3.86 ± 3.29	0.96 ± 1.12
V2	50	6.52 ± 5.64	1.86 ± 2.19
V5	30	2.72 ± 1.91	7.5 ± 6.22

Tabelle 2: Abstände zwischen cytoarchitektonischen Wahrscheinlichkeitskarten von V1, V2 und V5 und den zugehörigen MFT-Aktivierungen (70%-ROIs), gemittelt über alle sieben Probanden. Um die cytoarchitektonischen Wahrscheinlichkeitskarten zu fokussieren, wird jeweils eine Schwelle verwendet, wobei nur die Voxel zur jeweiligen Wahrscheinlichkeitskarte mit hinzugerechnet werden, deren Wahrscheinlichkeit den Schwellenwert (in der zweiten Spalte) überschreiten. Mittlerer Voxel-zu-Voxel-Abstand zwischen cytoarchitektonischen Wahrscheinlichkeitskarten und zugehörigen ROIs (“Abstand 1”, siehe Abschnitt 3.5.4): Der Abstand zwischen jedem einzelnen Voxel des ROIs und dem nächstgelegenen Voxel der zugehörigen cytoarchitektonischen Wahrscheinlichkeitskarte wird bestimmt. Dann wird der Mittelwert aller dieser Abstände berechnet. Zur Berechnung von Abstand 1 wird schließlich dieser bei jedem einzelnen Probanden bestimmte Mittelwert über alle Probanden gemittelt. Minimaler Abstand zwischen maximaler MFT-Aktivierung und cytoarchitektonischer Wahrscheinlichkeitskarte (“Abstand 2”, siehe Abschnitt 3.5.5): Der Abstand zwischen dem Ort maximaler Aktivierung eines ROIs und dem nächstgelegenen Voxel der zugehörigen cytoarchitektonischen Wahrscheinlichkeitskarte wird bestimmt. Abstand 2 wird dadurch bestimmt, daß dieser Mittelwert über alle Probanden gemittelt wird.

Minimaler Abstand zwischen maximaler MFT-Aktivierung und cytoarchitektonischer Wahrscheinlichkeitskarte

Es werden vergleichbare Ergebnisse bezüglich der Distanzen zwischen MFT-Aktivierungen und cytoarchitektonischen Wahrscheinlichkeitskarten von V1, V2 bzw. V5 ermittelt, wenn die (über die sieben Probanden gemittelten) minimalen Abstände zwischen maximalen MFT-Aktivierungen und cytoarchitektonischen Wahrscheinlichkeitskarten V1, V2 bzw. V5 berechnet werden (Abstand 2 in Tabelle 2). Orte stärkster MFT-Aktivierung im Bereich V1/V2 sind im Mittel näher bei der cytoarchitektonischen Wahrscheinlichkeitskarte von V1 ($0.96 \text{ mm} \pm 1.12 \text{ mm}$) als bei der cytoarchitektonischen Wahrscheinlichkeitskarte von V2 ($1.86 \text{ mm} \pm 2.19 \text{ mm}$). Diese Differenz ist allerdings statistisch nicht signifikant (T-Test). Bei drei Probanden ist der Ort maximaler MFT-Aktivierung in V1 gelegen, während er in drei anderen Probanden in V2 lokalisiert ist. In dem siebten Probanden liegt der Ort maximaler MFT-Aktivierung näher bei V1 als bei V2.

Trotz des kleineren Volumens und der größeren Variabilität von V5 (siehe Fig. 2.11 und Abschnitt 3.5.3) liegen die Orte maximaler MFT-Aktivierung im Bereich von V5 sehr nahe an der cytoarchitektonischen Wahrscheinlichkeitskarte von V5 ($7.5 \pm 6.22 \text{ mm}$). Der für die Rückrechnung mittels MFT verwendete Gitterabstand beträgt ca. 10 mm oder weniger (in Abhängigkeit von der Größe des Probandengehirns). Bei keinem der Probanden war der Ort maximaler MFT-Aktivierung direkt innerhalb der 30%-Wahrscheinlichkeitskarte von V5 lokalisiert. Zur Einschätzung dieses Befundes muss allerdings berücksichtigt werden, daß das Volumen der 30%-Wahrscheinlichkeitskarte von V5 mehr als zehnmal kleiner ist als das Volumen der 50%-Wahrscheinlichkeitskarte von V1 oder V2 (siehe Abschnitt 3.5.3). Die Werte für den minimalen Abstand zwischen maximaler MFT-Aktivierung und cytoarchitektonischer Wahrscheinlichkeitskarte zeigten zwischen den Arealen V1, V2 und V5 keine statistisch signifikanten Unterschiede (T-Test).

4.2 Zeitgänge und Amplituden der ermittelten stimulusgekoppelten Antworten

4.2.1 Latenzen

Die Zeitgänge der reizgekoppelten Hirnaktivierungen in V1/V2 und V5 zeigten ein über alle sieben Probanden konsistentes Ergebniss. Abbildung 4.2 zeigt am Beispiel eines Probanden dieser Studie die typischen Zeitgänge der normierten Aktivierung in V1/V2 und V5. In Tabelle 3 sind die Latenzen der verschiedenen Peak-Aktivierungen in V1/V2 und V5 für alle sieben Probanden zusammengefasst. Alle Peak-Aktivierungen wurden in allen sieben Probanden ermittelt, mit Ausnahme der sehr späten V1/V2 Aktivierung, welche nur in sechs der sieben Probanden ermittelt wurde.

Je später eine Aktivierung auftritt umso stärker hängt sie von kognitiven Vorgängen ab [Kok, 1997]. Da in der vorliegenden Studie keine Aufmerksamkeitsprozesse kontrolliert wurden und der Focus bewußt auf der frühe visuelle Reizverarbeitung gelegt wurde, wurden nur Peak-Aktivierung innerhalb der ersten 200 ms nach Stimulus-Beginn in die statistische Auswertung genommen. In allen sieben Probanden wurde ein dreiphasiges Aktivierungsmuster mit den Komponenten N75m/C1m, P100m und N145m ermittelt, die sich folgendermaßen zusammensetzt (Abb. 4.3 und Tabelle 3):

- N75m/C1m: frühe V1/V2 Aktivierung
- P100m: maximale V1/V2 Aktivierung und frühe V5 Aktivierung
- N145m: späte V1/V2 Aktivierung und maximale V5 Aktivierung.
- Die Latenzen derselben Komponente waren statistisch nicht signifikant unterschiedlich (maximale V1/V2 versus frühe V5 und späte V1/V2 versus maximale V5). Im Gegensatz dazu zeigten Latenzen von Aktivierungen verschiedener Komponenten (z.B. N75m vs. P100m) statistisch signifikante Unterschiede (T-Test, $p < 0.00026$).

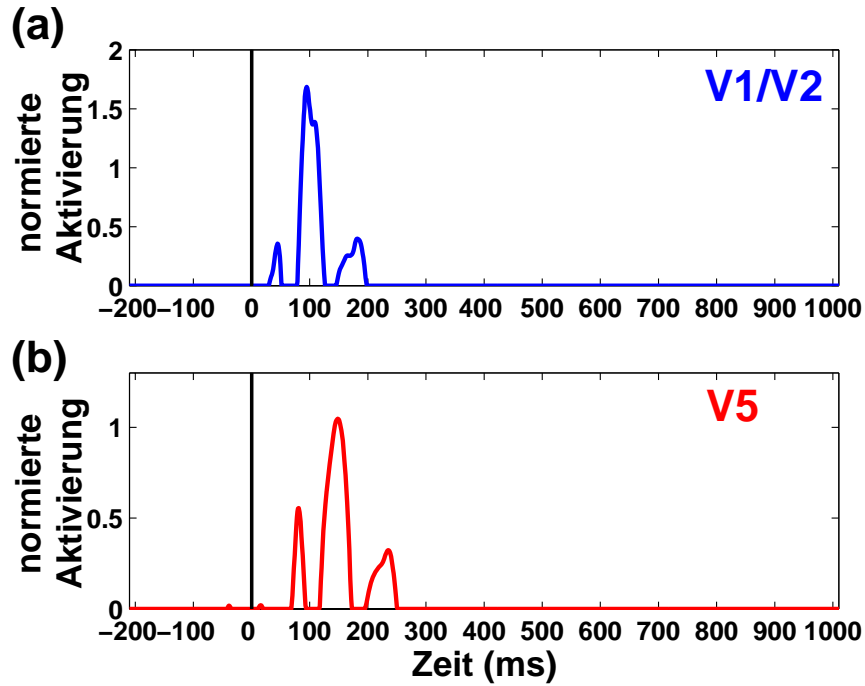


Abbildung 4.2: Zeitgänge der normierten Aktivierungen in V1/V2 (a) und V5 (b) eines Probanden dieser Studie. Normierte Aktivierungen werden auf folgende Weise berechnet: Mittels MFT [Ioannides et al., 1990] wird die cerebrale Stromdichte (CSD) bestimmt, welche dem gemittelten Magnetfeld zugrundeliegt. In (a) bzw. (b) sind die Zeitgänge des Voxels in V1/V2 bzw. V5 gezeigt, welches jeweils die stärkste Reizantwort aufweist. Die CSD wird normiert, indem sie durch den maximalen Betrag der in beiden Voxeln rekonstruierten single run-CSD dividiert wird. Dann wird ihr Betrag bestimmt und die Prästimulus-Schwelle (Baseline) abgezogen. Letztere ist die 99te Perzentile der Prästimulus-Verteilung des Betrags der normierten CSD im Zeitintervall zwischen -500 ms und 0 ms. Die Umkehr des Schachbrettmusters erfolgt zur Zeit 0 ms.

4.2. Zeitgänge und Amplituden der ermittelten stimulusgekoppelten Antworten

Zeitpunkte der V1/V2- und V5-Aktivierungen

Komponente	Area	Zeitpunkt	Area	Zeitpunkt
N75m/C1m	V1/V2	45 ms \pm 8 ms	V5	-
P100m	V1/V2	99 ms \pm 6 ms	V5	90 ms \pm 22 ms
N145m	V1/V2	146 ms \pm 21 ms	V5	155 ms \pm 12 ms

Tabelle 3: Die Zeitpunkte der Aktivierungen von V1/V2 und V5, die der N75m/C1m, P100m und N145m zugrundeliegen. (Für die Daten der einzelnen Probanden siehe Tabelle 6-10 in Anhang A).

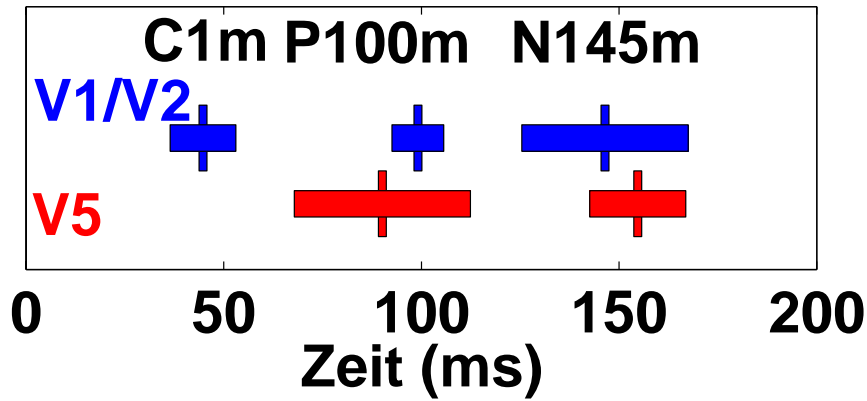


Abbildung 4.3: Peak-Aktivierung in V1/V2 (Mittelwert \pm Standardabweichung in blau) und Peak-Aktivierung in V5 (Mittelwert \pm Standardabweichung in rot), die dem N75m/C1m-P100m-N145m Aktivierungsmuster in allen sieben Probanden zugrundeliegen.

- Aktivierungen nach der N75m-P100m-N145m Sequenz, wie die sehr späte V1/V2-Antwort und die späte V5-Antwort traten signifikant später als Aktivierungen des N75m-P100m-N145m Aktivierungsmusters auf. (T-Test, $p < 0.004$). Die Latenzen der sehr späten V1-Antwort und der späten V5-Antwort hingegen waren nicht signifikant unterschiedlich.

Zeitpunkte der Aktivierungen in V1/V2 und V5, die nach der N75m/C1m-P100m-N145m-Sequenz auftraten:

- späte Aktivierung in V5: $239 \text{ ms} \pm 30 \text{ ms}$
- sehr späte Aktivierung in V1/V2: $203 \text{ ms} \pm 31 \text{ ms}$

Eine detaillierte Auflistung der Latenzen der einzelnen Probanden befindet sich in Anhang A.

4.2.2 Verhältnis der anatomisch gewichteten Aktivierung in V1 und V2

Die Gruppenmittelwerte der Verhältnisse der anatomisch gewichteten Aktivierung in V1 und V2 wurden für die drei Komponenten (N75m/C1m, P100m, N145m) wie in Abschnitt 3.5.6 beschrieben berechnet (Tabelle 4). Die genaue Verteilung der Verhältnisse der anatomisch gewichteten Aktivierung in V1 und V2 ist (für jede einzelne Komponente) nicht bekannt. Da aber der Schätzwert des Mittelwerts eine Summe unabhängiger Zufallsvariablen darstellt, ist in erster Näherung eine Gauß'sche Statistik anwendbar [Hogg und Tanis, 2001]. Den Standardfehler dieser geschätzten Mittelwerte erhält man durch Division der geschätzten Standardabweichungen mit $\sqrt{6}$ (Tabelle 4). Für jede Komponente wird die Wahrscheinlichkeit, mit welcher der geschätzte Mittelwert nicht verschieden von 1 ist, dadurch berechnet, daß man die Differenz zwischen geschätztem Mittelwert und 1 durch den Standardfehler dividiert und mit einer Normalverteilung mit verschwindendem Mittelwert und Varianz von 1 vergleicht [Hogg und Tanis, 2001]. Diese Wahrscheinlichkeiten sind für die einzelnen Komponenten in Tabelle 4 aufgelistet. Die Ergebnisse zeigen, daß für alle drei Komponenten die Aktivierung in V1 signifikant stärker ist als die Aktivierung in V2.

Zusätzlich wurde getestet, ob die Gruppenmittelwerte der Verhältnisse der anatomisch gewichteten Aktivierung in V1 und V2 für die verschiedenen Komponenten (N75m, P100m, N145m) statistisch signifikante Unterschiede aufweisen, ob also z.B. das Verhältnis zwischen der Aktivität in V1 versus V2 für die N145m statistisch signifikant größer ist als das Verhältnis zwischen der Aktivität in V1 versus V2 für die N75m. Es wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede gefunden (T-Test, $p > 0.27$).

Zusammengefasst ergab die Analyse der anatomisch gewichteten Aktivitäten in V1

Verhältnis der anatomisch gewichteten Aktivitäten in V1 und V2

Komponente	N75m/C1m	P100m	N145m
Verhältnis der gewichteten Aktivitäten	1.20 ± 0.23	1.33 ± 0.17	1.39 ± 0.41
Standardfehler	0.09	0.07	0.17
Wahrscheinlichkeit	0.013	< 0.0001	0.011

Tabelle 4: Gruppenmittelwerte (Mittelwert \pm Standardabweichung) der Verhältnisse der anatomisch gewichteten Aktivitäten in V1 versus V2 (“Verhältnis der gewichteten Aktivitäten”), zugehöriger Standardfehler des geschätzten Mittelwerts (“Standardfehler”) und zugehörige Wahrscheinlichkeit, mit welcher der Mittelwert von 1 nicht verschieden ist (“Wahrscheinlichkeit”), separat für alle Komponenten N75m, P100m und N145m.

und V2, (i) daß für alle drei Komponenten V1 statistisch signifikant stärker aktiv ist als V2, und (ii) daß das Verhältnis zwischen der Aktivierung von V1 und V2 für alle drei Komponenten keine statistisch signifikanten Unterschiede aufweist.

4.2.3 Amplituden der normierten Aktivierungen

In Tabelle 5 sind die normierten Aktivierungen, die den Sequenzen der Peak-Aktivierungen in V1/V2 und V5 zugehören, für alle sieben Probanden zusammengefasst. Die sehr späte V1-Aktivierung wurde nur in fünf der sieben Probanden gefunden. Alle anderen Peak-Aktivierungen fanden sich konsistent in allen sieben Probanden. Signifikante Unterschiede der normierten Aktivierung wurden mittels T-Test berechnet:

- Frühe V1/V2 Aktivierung (N75m/C1m) vs. frühe V5 Aktivierung (P100m) ($p < 0.038$)
- frühe V1 Aktivierung (N75m) vs. max. V1/V2 Aktivierung (P100m) ($p < 0.0043$)
- frühe V1/V2 Aktivierung (N75m/C1m) vs. maximal V5 Aktivierung (N145m) ($p < 0.003$)

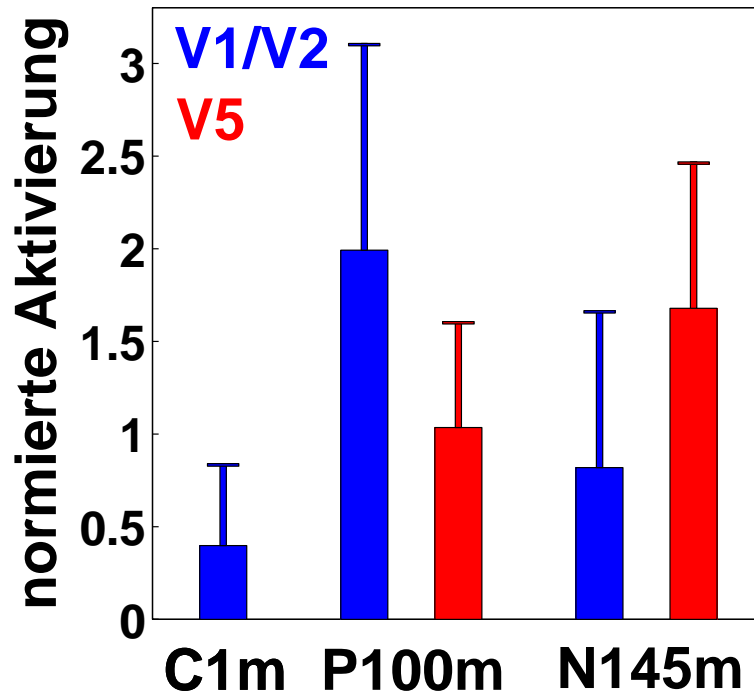


Abbildung 4.4: Gruppenmittelwerte der normierten Aktivierungen in V1/V2 (Mittel + Standardabweichung, blau) und in V5 (Mittel + Standardabweichung, rot) des N75m-P100m-N145m Aktivierungsmusters in allen sieben Probanden.

- maximal V1/V2 Aktivierung (P100m) vs. späte V1/V2 Aktivierung (N145m) ($p < 0.04$).
- Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß die maximale V1/V2-Aktivierung signifikant grösser ist als die frühe und späte V1/V2-Aktivierung. Die maximale V5-Aktivierung ist signifikant grösser als die späte V5-Aktivierung, wohingegen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der maximalen V5-Aktivierung und der frühen V5-Aktivierung zeigten. Die der N75m-P100m-N145m Sequenz zugrundeliegenden normierten Aktivierungen sind in Abb. 4.4 dargestellt.

Amplituden der normierten Aktivierung in V1/V2 und V5

Komponente	Area	Amplitude	Area	Amplitude	
N75m/C1m	V1/V2	0.40 ± 0.44	V5	-	
P100m	V1/V2	1.99 ± 0.82	V5	1.03 ± 0.57	
N145m	V1/V2	0.82 ± 0.85	V5	1.68 ± 0.79	

Tabelle 5: Die Amplituden der normierten Aktivierungen von V1/V2 und V5, die der N75m, P100m und N145m zugrundeliegen. Für die Daten der einzelnen Probanden siehe Tabelle 6-10 in Anhang A.

Amplituden der normierten Aktivierungen in V1/V2 und V5, die nach der N75m-P100m-145m-Sequenz auftreten (Gruppenmittelwert \pm Standardabweichung):

- späte Aktivierung in V5: 0.66 ± 0.52 .
- sehr späte Aktivierung in V1/V2: 0.74 ± 0.65

In Anhang A sind die Daten der einzelnen Probanden aufgelistet.

Der Gruppenmittelwert des Verhältnisses zwischen gemittelter single run-Aktivität in V5, $\langle \|\mathbf{j}_{\text{sr}}(\mathbf{r}_5, t)\| \rangle$, und gemittelter single run-Aktivität in V1/V2, $\langle \|\mathbf{j}_{\text{sr}}(\mathbf{r}_{1/2}, t)\| \rangle$, betrug

$$\left[\frac{\langle \|\mathbf{j}_{\text{sr}}(\mathbf{r}_5, t)\| \rangle}{\langle \|\mathbf{j}_{\text{sr}}(\mathbf{r}_{1/2}, t)\| \rangle} \right] = 1.34 \pm 0.70 \quad (\text{Mittelwert} \pm \text{Standardabweichung}), \quad (4.1)$$

wobei die Klammern $[\cdot]$ eine Mittelung über alle Probanden bedeutet (vgl. Abschnitt 3.6). Da der Mittelwert mittels sieben Stichproben abgeschätzt wird, lautet der Standardfehler des geschätzten Mittelwerts $0.70/\sqrt{6} = 0.29$. Die Differenz zwischen dem geschätzten Mittelwert von 1.34 und 1 ist somit 1.18 mal so groß wie der Standardfehler von 0.29. Folglich ist mit einer Wahrscheinlichkeit von 11.9% der Mittelwert nicht unterscheidbar von 1 [Hogg und Tanis, 2001]. Somit ist der Mittelwert aus Gleichung (4.1) statistisch nicht signifikant von 1 verschieden. Demzufolge hat die in Abschnitt 3.6 eingeführte Normierung weder einen statistisch signifikanten Trend zu größeren Werten von V1/V2 noch einen statistisch signifikanten Trend zu größeren Werten von V5 induziert.

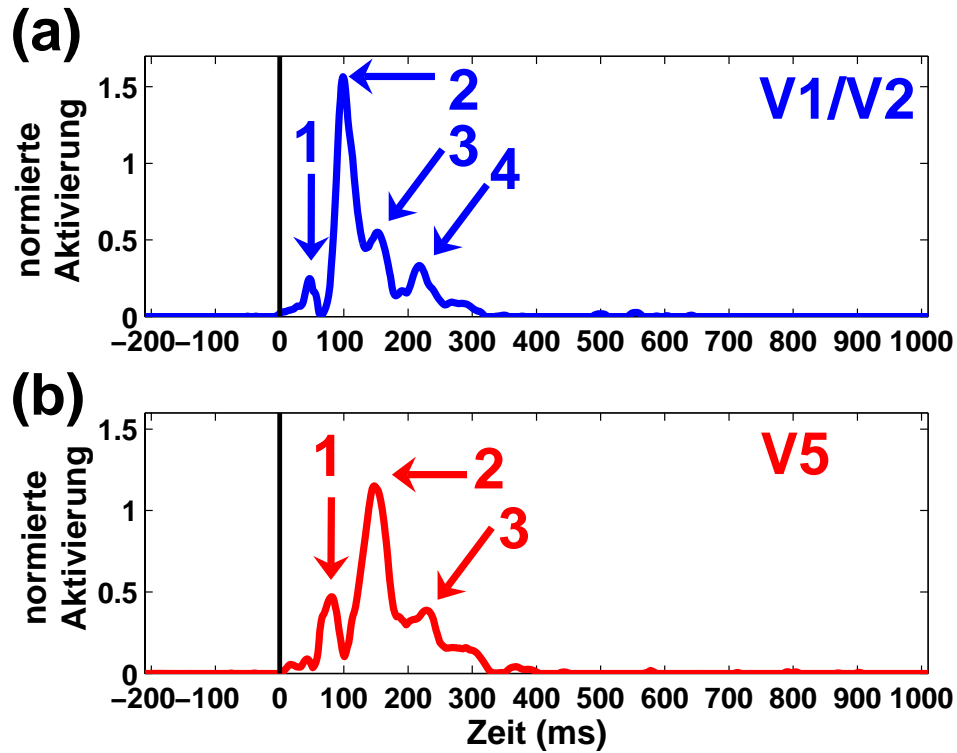


Abbildung 4.5: Zeitgänge der normierten Aktivierung in V1/V2 (a) und V5 (b) aller Probanden nach Mittelung der Zeitgänge der normierten Aktivierung von V1/V2 und V5 über alle sieben Probanden. Die Zahlen 1-4 (blau) bzw. 1-3 (rot) kennzeichnen die Peaks des Gruppenmittelwertes der V1/V2- und V5-Antwort.

4.2.4 Gruppenmittelwerte der Stimulus- gekoppelten Antworten in V1/V2 und V5

Um das konsistente Muster der sequentiellen Aktivierungen in V1/V2 und V5 auf eine zusätzliche Weise zu demonstrieren, wurde der Gruppenmittelwert der Zeitgänge und normierten Aktivierungen in V1 und V5 berechnet (siehe Abb. 4.5). Dabei wurden von allen sieben Probanden die Zeitgänge und normierten Aktivierungen von V1/V2 und V5 gemit-

4.2. Zeitgänge und Amplituden der ermittelten stimulusgekoppelten Antworten

telt. Der Gruppenmittelwert von V1/V2 zeigt vier (1-4) Peaks mit Latenzen von 47 ms (1), 99 ms (2), 151 ms (3), and 217 ms (4), die mit den mittleren Latenzen der frühen V1/V2-Aktivierung ($45 \text{ ms} \pm 8 \text{ ms}$), der maximalen V1/V2-Aktivierung ($99 \text{ ms} \pm 6 \text{ ms}$), der späten V1-Aktivierung ($146 \text{ ms} \pm 21 \text{ ms}$), und der sehr späten V1/V2-Aktivierung ($203 \text{ ms} \pm 56 \text{ ms}$) konsistent sind (siehe Tabelle 3). Im Gegensatz dazu spiegelt der Gruppenmittelwert von V5 drei Peaks mit Latenzen von 81 ms, 147 ms, and 229 ms wieder. Der erste Peak entspricht der mittleren Latenz der frühen V5-Aktivierung ($90 \text{ ms} \pm 22 \text{ ms}$), der zweite Peak entspricht der maximalen V5-Aktivierung ($155 \text{ ms} \pm 12 \text{ ms}$), und der dritte Peak entspricht der späten V5-Aktivierung ($239 \text{ ms} \pm 30 \text{ ms}$) (siehe Tabelle 3 in Kapitel 4). Nicht-verschwindende Werte des Gruppenmittelwertes nach dem vierten Peak von V1/V2 bzw. nach dem dritten Peak von V5 (siehe Abb. 4.5) sind bedingt durch Aktivierungen, die inkonsistent in wenigen Probanden auftraten.

Kapitel 5

Diskussion

5.1 Anatomische Identifikation der corticalen Generatoren

Es wurde die Überlappung zwischen cytoarchitektonischen Wahrscheinlichkeitskarten und zwei Typen von ROIs, jenen nahe bei V1/V2 und jenen nahe bei V5 (siehe Abschnitt 3.5.3 bis 3.5.5) berechnet. Es zeigte sich eine starke Überlappung zwischen den ROIs nahe bei V1/V2 und der cytoarchitektonischen Wahrscheinlichkeitskarte von V1: $40.30 \% \pm 16.62 \%$ (Mittelwert \pm Standardabweichung, über alle sieben Probanden gemittelt). Im Gegensatz hierzu ist die Überlappung zwischen den ROIs nahe bei V1/V2 und der cytoarchitektonischen Wahrscheinlichkeitskarte von V2 signifikant kleiner ($19.78 \% \pm 8.93 \%$). Die Überlappung zwischen den ROIs nahe bei V5 und der cytoarchitektonischen Wahrscheinlichkeitskarte von V5 ergab eine starke Überlappung ($37.08 \% \pm 29.72 \%$).

Um das Ausmaß der Überlappung zwischen MFT-Aktivierung und den zugehörigen cytoarchitektonischen Wahrscheinlichkeitskarten adäquat beurteilen zu können, müssen die beiden folgenden Aspekte berücksichtigt werden:

1. *Räumliche Ausdehnung der Überlappung versus Gitterabstand der MFT*: Um die Güte der Überlappung zwischen einer MFT-Aktivierung und einer cytoarchitektonischen Wahrscheinlichkeitskarte bestimmen zu können, muss die Ausdehnung des

nicht-überlappenden Anteils der MFT-Aktivierung mit dem für die MFT (d.h. die MEG-Rückwärtsrechnung) verwendeten Gitterabstand verglichen werden. Der nicht-überlappende Anteil wird mittels des in Abschnitt 3.5.4 definierten mittleren Voxel-zu-Voxel-Abstands zwischen ROIs und cytoarchitektonischen Wahrscheinlichkeitskarten abgeschätzt. Es ergaben sich folgende Gruppenmittelwerte: $3.86 \text{ mm} \pm 3.29 \text{ mm}$ für V1, $6.52 \text{ mm} \pm 5.64 \text{ mm}$ für V2, and $2.72 \text{ mm} \pm 1.91 \text{ mm}$ für V5. Analoge Ergebnisse ergaben sich für den in Abschnitt 3.5.5 definierten minimalen Abstand zwischen maximalen MFT-Aktivierungen und cytoarchitektonischen Wahrscheinlichkeitskarten: $0.96 \text{ mm} \pm 1.12 \text{ mm}$ für V1, $1.86 \text{ mm} \pm 2.19 \text{ mm}$ für V2, and $7.5 \text{ mm} \pm 6.22 \text{ mm}$ für V5.

Die MFT-Berechnungen wurden auf einem regulären Gitter mit einer fixen Anzahl von 2601 Gitterpunkten durchgeführt. Das entsprach je nach Größe des Probandengehirns einem Gitterabstand von 10 mm oder weniger. Somit sind die Gruppenmittelwerte des mittleren Voxel-zu-Voxel-Abstands zwischen ROIs und cytoarchitektonischen Wahrscheinlichkeitskarten und des minimalen Abstands zwischen maximalen MFT-Aktivierungen und cytoarchitektonischen Wahrscheinlichkeitskarten kleiner als der MFT-Gitterabstand. Folglich sind die Abstände zwischen MFT-Aktivierungen und entsprechenden cytoarchitektonischen Wahrscheinlichkeitskarten klein im Vergleich zur räumlichen Auflösungsfähigkeit der MFT.

Für V5 fallen diese beiden in den Abschnitten 3.5.4 und 3.5.5 definierten Abstandsmaße zwar signifikant größer aus als für V1 bzw. V2, aber sie sind dennoch klein im Vergleich zum MFT-Gitterabstand. Zusätzlich muss für das Areal V5 noch die Besonderheit berücksichtigt werden, daß im MNI-Referenzgehirn das gemeinsame Volumen der rechten und linken 30%-Wahrscheinlichkeitskarte von V5 mit 3.32 cm^3 mehr als zehnmal kleiner ist als die Volumina der 50%-Wahrscheinlichkeitskarten von V1 (41.00 cm^3) bzw. von V2 (36.53 cm^3). Insbesondere entspricht das unilaterale Volumen der 30%-Wahrscheinlichkeitskarte von V5 einer Kugel mit Radius 0.73 cm, welcher kleiner als der Gitterabstand von ca. 10 mm ist.

2. *Prinzipielle Begrenzung der maximal möglichen Überlappung:* Infolge der Natur der Neuroanatomie [Amunts et al., 2000; Zilles et al., 2002b] würde selbst eine ideale MEG-Rückrechnung ohne jeglichen räumlichen Rückrechnungsfehler (also mit einem räumlichen Rekonstruktionsfehler von 0.0 mm) nicht zu einer 100%igen Überlappung zwischen 70%-ROI und 50%- bzw. 30%-Wahrscheinlichkeitskarte (wie in Abschnitt 3.5.3 definiert) führen. Dies folgt aus folgendem Gedankenexperiment: Wir nehmen an, daß in diesem MEG-Experiment ein bestimmtes cytoarchitektonisch definiertes corticales Areal räumlich homogen aktiviert wird. Dies ist im Prinzip möglich, da der cytoarchitektonische Aufbau corticaler Areale eng mit deren Funktion korreliert [Bodegard et al., 2000; Geyer et al., 1996; Naito et al., 1999; Roland und Zilles, 1998; Zilles et al., 1995; Zilles und Clarke, 1997]. Mittels eines idealen Rückrechnungsverfahrens (ohne räumlichen Rückrechnungsfehler) werden bei diesem Experiment in jedem Probanden die Grenzen des untersuchten cytoarchitektonisch definierten Areals perfekt rekonstruiert. Trotz der idealen Rekonstruktionsgüte des Rückrechnungsverfahrens ergibt sich im Probandenkollektiv keine 100%ige Überlappung mit der 30%- bzw. 50%-Wahrscheinlichkeitskarte des untersuchten Areals. Dies liegt daran, daß infolge der Definition der cytoarchitektonischen Wahrscheinlichkeitskarten in einem Probandenkollektiv eine 100%ige Überlappung nur mit der 0%-Wahrscheinlichkeitskarte des untersuchten Areals erzielt werden kann (siehe Abschnitte 2.2 und 3.2). Tatsächlich würden selbst perfekt rekonstruierte Grenzen eines funktionell aktiven Areals zu einer Überlappung mit der 30%- bzw. 50%-Wahrscheinlichkeitskarte dieses Areals führen, welche geringer als 100% und vor allem auch deutlich von der speziellen cytoarchitektonisch definierten Area (und damit der geometrischen Form der zugehörigen Wahrscheinlichkeitskarte) abhängig ist.

5.2 Differenzierung zwischen Aktivierungen in V1 und V2

In allen sieben Probanden wurde ein dreiphasiges Aktivierungsmuster bestehend aus den Komponenten N75m, P100m und N145m in V1/V2 ermittelt. Für alle drei Komponenten wurden die Verhältnisse der anatomisch gewichteten Aktivierung in V1 und V2, wie in Abschnitt 3.5.6 beschrieben, berechnet. Die Ergebnisse zeigen eine signifikant stärkere Aktivierung von V1 (Tabelle 4), wobei sich für die unterschiedlichen Komponenten (N75m, P100m und N145m) keine statistisch signifikanten Unterschiede für das Verhältnis der anatomisch gewichteten Aktivierung in V1 und V2 ergaben.

Die Bestimmung der Überlappung zwischen ROIs und cytoarchitektonischen Wahrscheinlichkeitskarten wurden die Zeitpunkte t_{\max} maximaler ROI-Aktivierung durchgeführt, um die größtmögliche räumliche Trennschärfe des ROI im Vergleich zu möglichen benachbarten Aktivierungen zu erzielen. Bei drei Probanden fand sich der Ort maximaler Aktivierung innerhalb der 50%-Wahrscheinlichkeitskarte von V1, bei drei weiteren Probanden lag die maximale Aktivierung innerhalb der 50%-Wahrscheinlichkeitskarte von V2, und beim siebten Probanden war die maximale Aktivierung näher zu der 50%-Wahrscheinlichkeitskarte von V1 gelegen. Wird nicht nur der Ort maximaler Aktivierung berücksichtigt, sondern das 70%-ROI, so zeigt sich im Probandenkollektiv eine signifikant stärkere Überlappung zwischen den ROIs und der 50%-Wahrscheinlichkeitskarte von V1 ($40.30 \% \pm 16.62 \%$) – im Vergleich zur Überlappung zwischen den ROIs und der 50%-Wahrscheinlichkeitskarte von V2 von $19.78 \% \pm 8.93 \%$. Zusätzlich fand sich kein statistischer Unterschied zwischen dem minimalen Abstand zwischen maximalen MFT-Aktivierungen und der cytoarchitektonischen Wahrscheinlichkeitskarte von V1 ($0.96 \text{ mm} \pm 1.12 \text{ mm}$) und dem minimalen Abstand zwischen maximalen MFT-Aktivierungen und der cytoarchitektonischen Wahrscheinlichkeitskarte von V2 ($1.86 \text{ mm} \pm 2.19 \text{ mm}$).

Es ist zu berücksichtigen, daß infolge der begrenzten räumlichen Auflösung der MFT mit einem Gitterabstand von (je nach Größe des Probandenhirns) ca. 10mm und der engen anatomischen Nachbarschaft von V1 und V2 (Fig. 3.2) nicht eindeutig zwischen

einer Aktivierung von V1 und V2 differenziert werden kann. Aus diesem Grund läßt sich die Koaktivierung von V1 und V2 im wesentlichen auf folgende zwei Weisen interpretieren:

1. Es gibt nur einen aktiven Generator, z.B. in V1. Durch die Verwendung der MFT, also einem mit verteilten Quellen operierenden Rückrechnungsverfahren, wird diese einzelne Quelle im Rahmen der Rekonstruktion räumlich verschmiert, so daß es zu einer zusätzlichen, wenn auch geringeren Überlappung zwischen MFT-Aktivierung und der cytoarchitektonischen Wahrscheinlichkeitskarte von V2 kommt. Infolge der engen anatomischen Nachbarschaft von V1 und V2 (Fig. 3.2) wird die Überlappung mit der MFT-Aktivierung von V1 (dem realen Generator) auf V2 vererbt.
2. Es handelt sich um eine echte Koaktivierung von V1 und V2, mit jeweils mindestens einem Generator in V1 und in V2 (in jeder Hemisphäre). Hierfür sprechen folgende drei Argumente:
 - (a) In neuroanatomischen Studien ist eine direkte Projektion vom Corpus geniculatum laterale (CGL) nach V2 – welcher den klassischen Pfad vom CGL zu V1 umgeht – gezeigt worden [Fries, 1981; Yukie und Iwai, 1981; Yoshida und Benevento, 1981] (siehe Abschnitt 5.5.4).
 - (b) In einer Studie in zwei Epilepsie-Patienten wurde durch Ableitung von subduralen Elektroden gezeigt, daß Aktivierungen multipler Generatoren sowohl im striatären (V1) als auch im extrastriatären (V2) Cortex jeweils zu den Komponenten N75, P100 und N145 beitragen [Arroyo et al., 1997] (siehe Abschnitt 5.4.1-5.4.3).
 - (c) Unterschiede im Zeitgang der Aktivierungen in V1 und V2 wären ein Hinweis für das Vorliegen von zu unterschiedlichen Zeiten aktivierter, separater Generatoren in V1 und V2. Derartige Unterschiede wären im Widerspruch zu einer Koaktivierung von V1 und V2. Es wurden keine derartigen Unterschiede gefunden. Ausserdem steht der räumlich homogene Zeitgang in V1 und V2 im Widerspruch zu nur einem aktiven Generator mit Verschmierungseffekt, da in

letzterem Fall an den “verschmierten” Rändern infolge von Generatoren in der Nachbarschaft typischerweise Inhomogenitäten der Zeitgänge auftreten.

Obwohl es infolge der in dieser Arbeit erzielten Ergebnisse und der Ergebnisse früherer Studien naheliegend ist, von einer echten Koaktivierung von V1 und V2 bei allen Komponenten (N75m, P100m, N145m) auszugehen, sollte dennoch mit Vorsicht darauf hingewiesen werden, daß man bei der Unterscheidung von V1- und V2-Aktivierung an der räumlichen Grenze der MFT (der hier verwendeten Methode zur Rückrechnung) operiert. In zukünftigen Studien wird es somit ein Ziel sein, die räumliche Auflösung dieses Ansatzes (Rückrechnung kombiniert mit cytoarchitektonischen Wahrscheinlichkeitskarten) durch Optimierung der räumlichen Auflösung der Rückrechnung zu verbessern [Palmero Soler et al., 2005]. Es sollte dennoch betont werden, daß die anatomische Identifikation der V1/V2-Aktivierung bzw. der V5-Aktivierung durch die Anwendung cytoarchitektonischer Wahrscheinlichkeitskarten in Anbetracht der räumlichen Auflösung der MFT (7 mm–10 mm) sehr gut erzielt werden konnte (siehe Tabelle 1, 2 und 4 in Kapitel 4).

5.3 Normierte Aktivierung

Da die MFT die Stromdichte in willkürlichen Einheiten liefert [Ioannides et al., 1990], ist es nicht möglich die Amplituden der MFT-Aktivierungen über alle Probanden zu vergleichen. Um diese Problematik zu überwinden, wurde eine Normierung der MFT-Aktivierung mittels der Division durch die gemittelte single run MFT-Aktivierung durchgeführt. Um sicher zu stellen, daß die Normalisierung keine systematischen und ausgeprägten Fehler im Sinne größerer Werte der normalisierten Aktivierung in V1/V2 oder V5 produziert, wurde der Mittelwert des Verhältnis der Mittelwert der single run-Aktivität in V1/V2 und der gemittelten single run-Aktivität in V5 berechnet, welche 1.19 betrug und damit hinreichend nahe bei 1 lag.

Es ist zu beachten, daß die normierte MFT-Aktivierung nicht nur ein Mittel zur Überwindung der Limitation der MFT darstellt. Es liefert die Information, die komplementär

zur Stromdichte in absoluten Einheiten ist. Im Einzelnen ermöglicht die normierte Aktivierung, die Stärke der Stimulus-gekoppelten Aktivierung in Bezug auf die single run-Aktivität (Stimulus-gekoppelte Aktivität, nicht-Stimulus-gekoppelte Aktivität und Rauschen) abzuschätzen.

Im Mittel ist z.B. die Aktivierung in V1/V2, die zur P100m gerechnet wird, annähernd zweimal so groß wie die single run- Aktivität in V1/V2 (siehe Abb 5.3 auf S. 47). Aus diesem Grund wird auch in geplanten zukünftigen Studien, in denen Rückrechnungsverfahren, die die Stromdichte in absoluten Einheiten berechnen (siehe Palmero Soler et al., 2005) die komplementäre Information der normierten Aktivierung von Vorteil sein.

5.4 Interpretation der ermittelten VEF Komponenten

Visuell evozierte Antworten nach Schachbrettmusterumkehrstimulation setzen sich aus den drei Komponenten N75, P100 und N145 zusammen [Halliday et al., 1972; Halliday et al., 1977]. Diese Komponenten beziehen sich auf Stimulus-gekoppelte Antworten mit Maxima um 75 ms, 100 ms und 145 ms nach Stimulus-Beginn [Halliday et al., 1972]. Dieses dreiphasige Aktivierungsmuster wurde in zahlreichen EEG Studien [Halliday et al., 1972; Halliday et al., 1977; Probst et al., 1993; Tobimatsu, 2002] und MEG-Studien [Nakamura et al., 1997; Hatanaka et al., 1997; Shigeto et al., 1998; Hashimoto et al., 1999; Moradi et al., 2003] mit Schachbrettmusterumkehrreizung beschrieben. Die anatomische Zuordnung der Generatoren der Komponenten N75m, P100m, und N145m bei Schachbrettmusterumkehrreizung bleibt trotz zahlreicher Studien kontrovers [Nakamura et al., 1997; Hatanaka et al., 1997; Hashimoto et al., 1999; Moradi et al., 2003]. Dabei wurde die Variabilität der Makroanatomie als eine mögliche Ursache der inkonsistenten anatomischen Identifikation der durch Rückrechnungsverfahren ermittelten Generatoren angesehen [Brindley, 1972; Hashimoto et al., 1999]. Um eine präzise anatomische Identifikation der Generatoren, die den Komponenten N75m, P100m und N145m bei Schachbrettmusterumkehrreizung zugrundeliegen, zu erzielen, wurden im Rahmen der vorliegenden Studie zum ersten

Mal MEG-Daten mit cytoarchitektonischen Wahrscheinlichkeitskarten kombiniert. Mittels cytoarchitektonischer Wahrscheinlichkeitskarten wurde in allen sieben Probanden ein konsistentes Aktivierungsmuster der drei Komponenten mit Generatoren in V1/V2 und V5 ermittelt, wobei die N75m Komponente durch Aktivierung in V1/V2, die P100m- und N145m-Komponente durch Aktivierungen in V1/V2 und V5 generiert wurde.

Insbesondere wurde erstmalig im Rahmen der vorliegenden Arbeit eine konsistent über alle sieben Probanden auftretende zweizeitige Aktivierung von V5 ermittelt.

5.4.1 N75m-Komponente mit Generator in V1/V2:

In der vorliegenden Studie wurde V1/V2 als Generator der N75-Komponente konsistent in allen Probanden bestimmt.

- In Elektrodenableitungen des striatären Cortex (V1) an zwei männlichen Old World Affen, den sogenannten Javaner-Affen (*Macaca fascicularis*) wurden im Wachzustand der Affen im striatären Cortex (V1) visuelle Reizantworten bei fovealer und parafovealer Schachbrettmusterumkehrreizungen abgeleitet [Schroeder et al., 1991]. Es konnte dabei gezeigt werden, daß die N50-Komponente – das Analogon zur N75-Komponente beim Menschen – in der Lamina IVC in V1 generiert wird.
- In einer Studie mit Vollfeld- und Halbfeld-Schachbrettmusterumkehrreizung bei chronischer subduraler Elektrodenableitung in V1 an zwei Epilepsie-Patienten wurde V1 als Generator der N75-Komponente identifiziert [Noachtar et al., 1993].
- In einer MEG-Studie mit Halbfeld-Schachbrettmusterumkehrreizung von Shigeto und Mitarbeitern an sechs gesunden Probanden fand sich in neun von zwölf stimulierten Hemisphären eine N75m [Shigeto et al., 1998]. Bei fünf dieser neun Fälle konnte ein einzelner Dipol im Bereich V1 an das gemittelte Magnetfeld angepasst werden [Shigeto et al., 1998].
- In einer MEG-Studie mit Halbfeld-Schachbrettmusterumkehrreizung an sechs gesunden Probanden konnte bei sieben der zwölf untersuchten Hemisphären ein einzelner

Dipol an das gemittelte Magnetfeld angepasst werden [Nakamura et al., 1997]. Bei fünf dieser sieben Hemisphären befand sich der Generator der N75 in der Nähe des Sulcus calcarinus in V1, während er bei den übrigen zwei Fällen an der unteren Oberfläche des kontralateralen Occipitallappens lokalisiert wurde.

- In einer MEG-Studie mit Halbfeld-Schachbrettmusterumkehrreizung von Hatanaka und Mitarbeitern an vierzehn gesunden Probanden wurde in allen Probanden V1 als Generator der N75m mittels Einzeldipol-Anpassung ermittelt [Hatanaka et al., 1997].
- In einer Studie an vier Epilepsie-Patienten mit binocularer Vollfeld und monocularer Vollfeld-Schachbrettmusterumkehrreizung konnte bei zwei Patienten mittels subduraler Elektroden Ableitungen gezeigt werden, daß die N75 Komponente von mehreren Quellen im mesialen occipitalen Cortex und lateralen occipitalen Cortex (die Lokalisation der Generatoren wurde von den Autoren nicht näher spezifiziert) generiert wird [Arroyo et al., 1997].
- In intracerebralen Elektroden Ableitungen an vier Dyskinesie-Patienten konnte der Generator der N75 Komponente bei Vollfeld-Schachbrettmusterumkehrreizung im striatären (V1) und extrastriatären Cortex (V2) lokalisiert werden [Ducati et al., 1988].

5.4.2 P100m-Komponente mit Generator in V1/V2:

In der vorliegenden Arbeit wurden V1/V2 und V5 konsistent in allen Probanden als Generatoren der P100-Komponente bestimmt.

- Mittels Elektrodenableitungen im striatären Cortex (V1) von Javaner-Affen visuelle Reizantworten bei fovealer und parafovealer Schachbrettmusterumkehrreizungen gemessen [Schroeder et al., 1991]. Dabei zeigte sich, daß die P60-Komponente – das Analogon zur P100-Komponente beim Menschen – in den supralaminären Schichten (Lamina II und II) in V1 erzeugt wird.

- In einer Studie mit Vollfeld- und Halbfeld-Schachbrettmusterumkehrreizung bei chronischer subduraler Elektrodenableitung in V1 an zwei Epilepsie-Patienten wurde V1 als Generator der P100 bestimmt [Noachtar et al., 1993].
- In einer MEG-Studie mit Halbfeld-Schachbrettmusterumkehrreizung von Nakamura und Mitarbeitern an sechs gesunden Probanden konnte bei allen der zwölf untersuchten Hemisphären ein einzelner Dipol an das gemittelte Magnetfeld der P100m angepasst werden [Nakamura et al., 1997]. Von Nakamura und Mitarbeitern wird in dieser Studie eine nicht näher spezifizierte intra- und interindividuelle Variation der Lokalisation der Dipole aufgeführt, die sich alle im Bereich nahe der oder um die Fissura calcarina befanden.
- In einer MEG-Studie mit Halbfeld-Schachbrettmusterumkehrreizung von Shigeto und Mitarbeitern an sechs gesunden Probanden konnte bei elf von zwölf stimulierten Hemisphären ein Einzeldipol der P100m Komponente in V1 lokalisiert werden [Shigeto et al., 1998]. Bei der zwölften Hemisphäre war die Güte der mit dem Einzeldipol-Verfahren erzielten Rekonstruktion nicht ausreichend.
- In einer MEG-Studie mit Halbfeld-Schachbrettmusterumkehrreizung von Hatanaka und Mitarbeitern an vierzehn gesunden Probanden wurde in allen Probanden V1 als Generator der P100m mittels Einzeldipol-Anpassung identifiziert [Hatanaka et al., 1997].
- In einer EEG Studie mit Halbfeld-Schachbrettmusterumkehrreizung an zwei Epilepsie-Patienten konnte der Generator der P100 mittels multipler Dipol Rekonstruktion im extrastriären Cortex (nicht näher spezifiziert) lokalisiert werden [Lehman et al., 1982].
- In einer anderen Studie an zwei Epilepsie-Patienten wurde die Generatoren der P100 Komponente bei binocularer und monocularer Vollfeld-Schachbrettmusterumkehrreizung im lateralen und mesialen occipitalen Cortex

(nicht näher spezifiziert) lokalisiert [Arroyo et al., 1997].

- In einer Studie an vier Dyskinesie-Patienten wurde die P100 Komponente nach Vollfeld-Schachbrettmusterumkehrreizung mittels intracranialer Elektrodenableitungen im striatären (V1) und extrastriatären (V2) Cortex identifiziert [Ducati et al., 1988].

5.4.3 N145m Komponente mit Generatoren in V1/V2:

In der vorliegenden Studie wurden V1/V2 und V5 konsistent in allen Probanden als Generatoren der N145-Komponente identifiziert.

- In einer MEG-Studie mit Halbfeld-Schachbrettmusterumkehrreizung von Shigeto und Mitarbeitern an sechs gesunden Probanden konnte bei acht von zwölf stimulierten Hemisphären ein Einzeldipol im Bereich von V1 identifiziert werden [Shigeto et al., 1998].
- In einer MEG-Studie mit Halbfeld-Schachbrettmusterumkehrreizung von Hatanaka und Mitarbeitern an vierzehn gesunden Probanden fand sich mittels Einzeldipol-Anpassung in allen Probanden V1 als Generator der N145m [Hatanaka et al., 1997].
- In Untersuchungen an Javaner-Affen (*Macaca fascicularis*) wurden mittels Elektrodenableitungen im striatären Cortex (V1) visuelle Reizantworten nach Schachbrettmusterumkehrreizungen abgeleitet [Schroeder et al., 1991]. Ein dipolarer Generator zeigt hierbei durch Polaritätsumkehr der in mehreren Laminae abgeleiteten gemittelten Wellenformen. Schroeder und Mitarbeiter konnten eine Polaritätsumkehr in V1 für die N80 – das Analogon zur menschlichen N145 – nicht finden. Sie interpretierten ihre Ergebnisse als Anzeichen für extrastriäre Generatoren dieser Komponente. Als alternative Deutung führten sie die Möglichkeit komplexer Ladungsverteilungen an, die nicht durch einen einzelnen Dipol und (somit durch eine Polaritätsumkehr der in mehreren Laminae abgeleiteten gemittelten Wellenformen) in V1 erklärbar wären.

- In einer MEG-Studie mit Halbfeld-Schachbrettmusterumkehrreizung von Nakamura und Mitarbeitern an sechs gesunden Probanden wurde die Lokalisation der an das gemittelte Magnetfeld der N145m angepassten Einzeldipole bei allen Probanden als extrastriärer (V2) Cortex gedeutet [Nakamura et al., 1997].

5.4.4 P100- und N145-Komponente mit Generator in V5:

In der vorliegenden Studie konnte neben Generatoren der N75m-P100m-N145m-Komponenten in V1 und V2 erstmals V5 konsistent in allen Probanden als Generator der P100m und N145m Komponente nach Schachbrettmusterumkehrreizung bestimmt werden. In folgenden Studien nach Schachbrettmusterumkehrreizung konnten neben Aktivierungen in V1 und V2 zusätzliche –wenn auch inkonsistente– Aktivierungen in V5 bzw nahe bei V5 nachgewiesen werden:

- Moradi und Mitarbeitern führten eine MEG-Studie mit Schachbrettmusterumkehrreizung an vier Probanden durch [Moradi et al., 2003]. Die Schachbrettmuster waren dabei zirkulär und befanden sich mit einer Exzentrizität von 8° im unteren Quadranten des Gesichtsfeld. Das Experiment wurde mit vier unterschiedliche Radien des zirkulären Schachbrettmusters durchgeführt (2.6° , 3.7° , 4.5° und 5.2°). Mittels MFT [Ioannides et al., 1990] wurde die den gemittelten Magnetfeldern zugrundeliegende Stromdichte bestimmt.

Die in dieser insgesamt inhaltlich und formal recht inkonsistenten Studie gefundenen Reizantworten wiesen Komponenten bei 50 ms, 70 ms, 100 ms, 150 ms, und 180 ms nach Stimulus-Beginn auf. Die frühe Antwort um 50 ms war sehr schwach und konnte bei drei der vier Probanden zumindest bei einem der beiden größeren Stimulusradien (4.5° oder 5.2°) in V1 lokalisiert werden. Bei einem Probanden wurde bei maximalem Stimulusradius diese frühe Aktivierung V2/V3 zugeordnet. In der Mehrzahl der Reizbedingungen, d.h. bei vier von dreizehn Versuchen, wurde keine frühe Aktivierung gefunden. Eine derart frühe Antwort wurde in anderen Studien

nicht beschrieben und mag aus methodischen Gründen – wegen des geringen Signal-Rausch-Verhältnisses – hinterfragt werden.

Bei drei der vier Probanden fand sich bei mittleren und grösseren Stimulusradien in V1 eine Aktivierung um 70 ms. In einem Probanden zeigte sich nur bei Verwendung des größten Stimulusradius eine V1-Aktivierung um 70 ms. Bei einem anderen Probanden fand sich um 70 ms eine Aktivierung in einem Areal, das als V5/V6 gedeutet wurde. Auch wenn die Anzahl der Probanden gering ist, und die Ergebnisse von Moradi und Mitarbeitern insgesamt wenig konsistent sind, ließe sich auf eine Übereinstimmung zwischen der von diesen beschriebenen V1-Aktivierung um 70 ms bei Verwendung größerer Stimulusradien und der in der vorliegenden Arbeit konsistent in allen sieben Probanden gefundenen und der N75m zugrunde liegenden V1-Aktivierung hinweisen.

Die Aktivierung weiterer Areale neben V1 wurde nicht systematisch untersucht, vielmehr wurde auf eine größere Variabilität extrastriärer Aktivierung hingewiesen. Nur für einen Probanden wurde eine Aktivierung in einem Areal, das als V5 identifiziert wurde, gezeigt. Die anatomische Identifikation dieses Areals erfolgte indirekt durch eine zusätzliche, nicht näher spezifizierte fMRI-Untersuchung (wahrscheinlich mit Bewegungsreizen). Infolge der Inkohärenz der Ergebnisse bei den vier Probanden und der mangelnden Präsentation von Aktivierungen extrastriärer Areale, ist die Studie von Moradi und Mitarbeitern in diesem Punkt wenig aussagekräftig.

- In einer MEG Studie mit Quadrantfeld-Schachbrettmusterumkehrreizung bei zehn Probanden konnten durch Abschätzung des cerebralen Stroms mittels einer Minimum-Norm-Methode Abschätzung in allen zehn Probanden Aktivierungen um 170-220 ms 1 cm anterior and inferior der Talairach Koordinaten von V5/MT ermittelt werden [Vanni et al., 2001].
- In einer EEG-Studie mit Halbfeld-Schachbrettmusterumkehrreizung bei zehn Probanden konnte mittels der L1-Regularisierungsmethode eine Aktivierung um 42 ms

bis 52 ms nach Reiz-Beginn an der occipito-temporalen Grenze im Bereich von V5 (kontralateral zum stimulierten Gesichtsfeld) lokalisiert werden [Buchner et al., 1997].

- In einer EEG-Studie von Probst und Mitarbeitern wurde eine Schachbrettmusterumkehrreizung und eine visuelle Stimulation mit einem Bewegungsreiz an neun Probanden durchgeführt [Probst et al., 1993]. Bei beiden Bedingungen wurde eine visuelle Halbfeldstimulation durchgeführt. Das Ziel dieser Studie war es, Area V5 mittels des Bewegungsreizes identifizieren zu können. An die gemessenen und gemittelten elektrischen Potentiale wurden Dipole angepasst. Letztere wurden nicht auf ein anatomisches MRT-Bild projiziert.

Bei der Bewegungsstimulation wurden sechs Dipole angepasst, von denen zwei Dipole nahe dem Gyrus rectus, hinter den Augen lokalisiert wurden und Augenbewegungsartefakten zugeordnet wurden. Der Dipol, welcher die stärkste Aktivierung aufwies, wurde im rechten Occipitallappen lokalisiert, konnte aber mangels einer MRT Aufnahme anatomisch nicht identifiziert werden. Dieser Dipol wurde – als Hauptaktivierung nach einem Bewegungsreiz – als V5 gedeutet. Bei der Schachbrettmusterumkehrstimulation wurden fünf Dipole angepasst. Der am stärksten aktivierte Dipol fand sich in der Nähe der Mittellinie im Bereich der Grenze zwischen rechtem Occipital- und Temporallappen. Die früheste Aktivierung mit einem Maximum bei 72 ms zeigte sich bei einem Dipol im linken Frontallappen. Ein weiterer Dipol fand sich nahe der Mittellinie im Bereich des kontralateralen Occipitallappens, und ein weiterer Dipol wurde im Bereich des ipsilateralen Occipitallappens weiter lateral angepasst. Letzterer Dipole wurde – ohne anatomische Identifikation – als V3 oder V4 oder VP gedeutet. Die Autoren haben ihre Ergebnisse so interpretiert, daß ein Bewegungsreiz eine V5-Antwort auslöst, während eine Schachbrettmusterumkehrreizung nicht zu einer V5-Antwort führt.

Diese Interpretation überzeugt nicht, da die Studie folgende schwerwiegende Beschränkungen aufweist: (i) Die Dipole wurden nicht auf ein MR-Bild projiziert, so

daß eine anatomisch Identifikation nicht möglich war. (ii) Die Anpassung von Dipolen kann bekanntermaßen zu massiven Fehlabschätzungen führen, insbesondere bei zeitlich überlappender Aktivierung mehrerer Dipole. Die früheste Dipolaktivierung (bei 72 ms) wurde in dieser Studie im linken Frontallappen lokalisiert, was mit den gängigen Vorstellungen der visuellen Reizverarbeitung nach Schachbrettmusterumkehrreizung schwer zu vereinbaren ist.

- Tzelepi und Mitarbeiter haben bei sechs Probanden eine sogenannte visuelle Gittermuster-Onset-Stimulation mit sinusförmigen Mustern zweier unterschiedlicher räumlicher Frequenzen (1cpd und 3cpd) durchgeführt [Tzelepi et al., 2001]. Hierbei wurden die sinusförmigen Muster randomisiert in allen vier Quadranten dargeboten. Die gemittelten MEG-Signale zeigten in allen Probanden eine starker Antwort um 70 ms (N70m). Einzeldipol-Anpassungen für die N70m konnten nur bei 3 cpd mit guter Qualität durchgeführt werden. Eine Rekonstruktion der den gemittelten Magnetfeldern zugrunde liegenden cerebralen Stromdichte mittels MFT [Ioannides et al., 1990] wurde nur bei zwei der sechs Probanden durchgeführt. Die Autoren berichten eine nicht genau spezifizierte hohe Reproduzierbarkeit der Lokalisation einer Aktivierung in V1/V2 um 70 ms. Darüber hinaus kam es unsystematisch zu zusätzlichen extrastriären Aktivierungen um 70 ms, die "oft" stärker waren als die V1/V2-Aktivierung. Dabei wurden auch Aktivierungen in einem Areal berichtet, welches mittels eines zusätzlichen, nicht näher spezifizierten fMRI-Experiments (wahrscheinlich mittels visuellen Bewegungsreizen) als V5 identifiziert wurde.

Ein immenser, die Studie in nicht geringen Ausmaß infrage stellender Nachteil besteht darin, daß pro Bedingung (d.h. für jeden Quadranten des Gesichtsfelds separat) jeweils nur 25 Einzelreize verwendet wurden. Gemittelte Antworten werden typischerweise aus ca. 100 Einzelreizen erstellt. Eine Mittelung über nur 25 Einzelantworten führt typischerweise nicht zu einer ausreichenden Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses [Hämäläinen et al., 1993].

Auch wenn die geringe Anzahl an Einzelantworten bei der Mittelung ihre Aussagekraft limitiert, so deutet diese Studie dennoch darauf hin, daß selbst bei sinusoidaler Gittermuster-Onset-Stimulation eine V5-Aktivierung auftreten kann.

- In einer MEG Studie an drei Probanden wurde mittels visueller Gitter-Stimulation des rechten visuellen Gesichtsfeldes die Lokalisation und Reizantwort-Eigenschaften in V5 untersucht [Anderson et al., 1996]. Anderson und Mitarbeiter variierten Kontrast, räumliche Frequenz und zeitliche Frequenz der sich bewegenden Gitterstimulation. Interessanter konnte gezeigt werden, daß nicht nur bei visueller Stimulation Bewegungsmuster, sondern auch bei visueller Stimulation mit stationären Mustern eine signifikante Antwort in V5 erzielt werden konnte [Anderson et al., 1996].
- Die in der vorliegenden Studie ermittelte V5 Aktivierung nach Schachbrettmusterumkehrreizung läßt sich durch den Charakter von Scheinbewegungen (phi-motion) erklären: die schwarzen bzw. weißen Quadrate des Schachbrettmusters bewegen sich zu den Umkehrzeitpunkten scheinbar sehr schnell hin und her [Krekelberg und Albright, 2005; Lelkens und Koenderink, 1984; Sekuler und Blake, 1990].
- Die präzise anatomische Identifikation des Areals V5/MT mittels cytoarchitektonischer Wahrscheinlichkeitskarte V5/MT [Malikovic et al., 2001] konnte kürzlich in einer fMRI Studie mit alternierenden stationären und radialen Bewegungsreizen (Random dots) an 14 Probanden erfolgreich demonstriert werden [Wilms et al., 2005].

Um zu veranschaulichen, warum MEG-Rückrechnungsverfahren, die mit verteilten Quellen operieren (wie die hier verwendete MFT), im Gegensatz zu konventionellen Dipolverfahren in der kombinierten Anwendung mit cytoarchitektonischer Wahrscheinlichkeitskarten für eine präzise anatomischen Identifikation aktiver corticaler Areale überlegen sind, sollen noch folgende Studien erwähnt werden:

- In einer MEG-Studie mit Vollfeld-Schachbrettmusterumkehrreizung von Nakamura

und Mitarbeitern an sechs gesunden Probanden zeigten die zur P100m gehörenden gemittelten Magnetfelder eine Feldverteilung, die auf das Vorliegen von (mindestens) zwei Generatoren hinweisen [Nakamura et al., 1997]. Deswegen konnten die Autoren keine einzelnen Dipole an die gemittelten Magnetfelder bei Vollfeld-Stimulation anpassen. Mindestens zwei zur P100m gehörende Generatoren bei Vollfeld-Stimulation ergeben sich allein aus der Tatsache, daß bei Halbfeld-Stimulation jeweils V1 in der kontralateralen Hemisphäre aktiviert wird (siehe Diskussion zur P100m). Somit wird bei Vollfeld-Stimulation V1 in beiden Hemisphären aktiviert. Aus diesem Grund wurde von allen Arbeitsgruppen, die Einzeldipol-Anpassungen (single dipole fits) zur Lokalisation verwenden, stets eine Halbfeld-Stimulation durchgeführt (siehe Diskussion zur P100m). Unsere robusten Resultate in der Lokalisation bei Vollfeld-Stimulation zeigen, daß man mit dem von uns gewählten Inversverfahren, der Magnetfeld-Tomographie [Ioannides et al., 1990], derartigen Beschränkungen nicht unterliegt. Dies ist ein weiterer Hinweis darauf, daß Inversverfahren, die eine räumlich verteilte Stromdichte rekonstruieren, den Einzeldipol-Verfahren deutlich überlegen sind [An et al., 2004; Hämäläinen et al., 1993]. Dies gilt insbesondere bei Experimenten, bei denen von der zeitlich parallelen Aktivierung von mehreren Generatoren ausgegangen werden muss.

- In einer MEG-Studie mit Halbfeld-Schachbrettmusterumkehrreizung von Hashimoto und Mitarbeitern an zehn gesunden Probanden konnten die Generatoren der N75m, der P100m und der N145m nicht lokalisiert werden [Hashimoto et al., 1999]: Nur bei fünf der zehn Probanden konnte ein einzelner Dipol für die jeweilige Komponente angepasst werden. Bei vier dieser fünf Probanden wurde die Dipol-Lokalisation auf ein MR-Bild projiziert. Hierbei konnte die anatomische Position der Dipole allerdings nicht verlässlich identifiziert werden. Als Grund wird von den Autoren eine zu große anatomische Variabilität angeführt [Brindley, 1972]. Diese Studie demonstriert eindrucksvoll, wie essentiell eine verlässliche anatomische Lokalisation ist, und unterstreicht die Notwendigkeit, cytoarchitektonische Wahrscheinlichkeitskarten zur

anatomischen Identifikation aktiver Generatoren heranzuziehen.

5.5 Interpretation der VEF Komponenten in Bezug auf die Konnektivität in der visuellen Reizverarbeitung

In zahlreichen Studien wurde die Komplexität sequentieller und paralleler Reizverarbeitung des visuellen Systems beschrieben [Chalupa und Werner, 2003; Felleman und Van Essen, 1991; Goebel et al., 2004; Zeki, 1974; Zeki 1978a; Zeki, 1990; Zeki et al., 1991; Zilles, 2004]. Im folgenden Abschnitt werden die Ergebnisse der vorliegenden Studie basierend auf Resultaten neuroanatomischer und neurophysiologischer Studien in Bezug auf mögliche sequentielle, parallele und rückgekoppelte visueller Reizverarbeitung diskutiert und so in einen Zusammenhang mit der Konnektivität des visuellen Systems (siehe Chalupa und Werner, 2003; Felleman und Van Essen, 1991; Zilles und Clarke, 1997) gebracht. Es ist darauf hinzuweisen, daß die hier erarbeitete Diskussion visueller Reizverarbeitung nicht die gesamte Komplexität der visuellen Reizverarbeitung umfaßt. Eine schematische Übersicht der unterschiedlichen Afferenzen zu V1 (BA 17), V2 (BA 18) und V5 (hOc5) findet sich in Abbildung 5.1 auf Seite 97.

5.5.1 N75m-Komponente mit Generator in V1:

- In Elektrodenableitungen an Javaner-Affen (*Macaca fascicularis*) wurde die Komponente N40 (das Analogon zur N75 Komponente beim Menschen) in der Lamina IVC des sechsschichtigen Isocortex der Area striata (V1) detektiert [Schroeder et al., 1991]. Bezugnehmend auf die Ergebnisse von Schroeder und Mitarbeitern kann die N75m Komponente der vorliegenden Studie durch die geniculo-corticale Projektionen zu Lamina IVC des striatären (V1) Cortex angesehen werden.

5.5.2 P100m-Komponente mit Generator in V1:

- In einer Studie mit Elektrodenableitungen im striatären Cortex (V1) von Old World Affen, den sogenannten Javaner-Affen (*Macaca fascicularis*) konnte die P60 Komponente (das Analogon zur P100 Komponente beim Menschen) in den supragranulären Laminae II und III des sechschichtigen striatären Cortex (V1) lokalisiert werden [Schroeder et al., 1991].
- In einer neuroanatomischen Studie an Javaner-Affen (*Macaca fascicularis*) konnte nachgewiesen werden, daß Feedback-Axone von Area V2 eine komplexe Verteilung in Area V1 aufweisen [Rockland und Virga, 1989]. Rockland und Virga zeigten in ihrer Studie, daß die Feedback-Projektionen von V2 (BA 18) zu V1 (BA 17) ihren Ursprung weitverteilt in supra- und infragranulären Laminae von V2 (BA 18) haben und folgerten daraus, daß Feedback-Axone von V2 (BA 18) zu V1 (BA 17) vermutlich aus vielen Subpopulationen bestehen [Rockland und Virga, 1989].
- Die Ergebnisse von Rockland und Virga konnten durch eine andere neuroanatomische Studie an Squirrel Affen (Spitzhörnchen) bekräftigt werden [Sandell und Schiller, 1982], in der das visuelle corticale Areal V2 von Squirrel Affen durch Kühlung ausgeschaltet wurde, was in einer signifikanten Veränderung der neuronalen Antworten von 32 Prozent der Neurone in V1 [Sandell und Schiller, 1982] resultierte.
- In einer Studie an Rhesus-Affen (*Macaca mullata*) konnten cortico-pulvino-corticale Projektionen vom Pulvinar zur Lamina I, II und III des striatären Cortex (V1) nachgewiesen werden [Benevento und Rezak, 1976].
- In Studien an Makaken-Affen konnte gezeigt werden, daß V1 (BA 17) interhemisphärische Projektionen callosaler Fasern von V2 (BA 18) erhält [siehe Übersichtsartikel von Zilles und Clarke, 1997].
- Die Komponente P100m in dieser Studie könnte demnach durch (i) cortico-pulvino-corticale Projektionen vom Pulvinar, durch (ii) Feedback-Projektionen extrastri-

atärer visueller Areale in die supragranulären Laminae des striatären Cortex (V1) und/oder durch (iii) interhemisphärische callosale Projektionen extrastriatärer visueller Areale wie V2 (BA 18) nach V1 (BA 17) generiert werden (zur Übersicht siehe Abb. 5.1, S. 93).

Da keine Studien bezüglich der genauen Latenzen von Feedback-Projektionen des Pulvinar zur Area striata (V1) bei Schachbrettmusterumkehrreizung vorliegen, muss in Betracht gezogen werden, daß auch die N145m Komponente in V1 durch Projektionen (cortico-pulvino-cortical) vom Pulvinar zu V1 generiert werden kann (siehe N145m Komponente mit Generator in V1).

5.5.3 N145m-Komponente mit Generator in V1:

- Projektionen (cortico-pulvino-cortical) vom Pulvinar ziehen zu Lamina I des striatären Cortex (V1) beim Menschen [Goebel et al., 2004].
- In neuroanatomischen Studien mit Affen konnten Feedback-Projektionen von Lamina III und Lamina VI des visuellen Areals V5/MT zu Lamina I, IVC und VI des striatären Cortex (V1) gezeigt werden [Orban, 1997; Rockland und Knutson, 2000; Shipp und Zeki, 1989]. Diese Projektion von V5/MT zu V1 konnte auch in früheren Studien an Affen gezeigt werden [Zeki, 1969; Zeki, 1971].
- In neuroanatomischen Untersuchungen am visuellen Cortex von Katzen konnte gezeigt werden, daß Efferenzen von Pyramidenzellen der oberen Schicht der Lamina V der Area striata (V1) zum lateralen Teil des lateral-posterioren Nucleus des Pulvinar (LP1) projizieren [Abramson und Chalupa, 1985; Casanova, 1993]. Neurone vom LP1 des Pulvinar projizieren ihrerseits hauptsächlich zur Lamina I der Area striata (V1) zurück [Abramson und Chalupa, 1985]. Die Tatsache, daß auch andere visuelle Areale wie z. B. V2 zum PL1 projizieren, bedeutet, daß die cortico-pulvino-corticalen Projektionen vom Pulvinar zu V1 Informationen aus mehreren visuellen corticalen Arealen beeinhaltend können. Das Pulvinar fungiert in diesem Sinne als "Umschalt-

kern höherer Ordnung", welches Informationen aus corticalen Arealen erhält und an andere corticale Areale weitergibt. Dabei ist noch nicht verstanden, inwiefern die verschiedenen cortico-pulvinaren Afferenzen, die zum PLl projizieren an den pulvino-corticalen Efferenzen beteiligt sind [Sherman und Guillery, 2003]. Die parallelen Afferenzen könnten wie beim thalamischen "Umschaltkern erster Ordnung" Corpus geniculatum laterale (CGL) wenig oder keine Interaktion aufweisen. Die verschiedenen cortico-pulvinaren Afferenzen im PLl könnten aber auch sehr stark untereinander interagieren [Sherman und Guillery, 2003].

- In einer neuroanatomischen Studie an Rhesus-Affen (*Macaca mullata*) konnten cortico-pulvino-corticale Projektionen vom Pulvinar zu Lamina I, II und III des striatären Cortex gezeigt werden [Benevento und Rezak, 1976].
- In einer neuroanatomischen Studie an Tree Shrews Affen (*Tupaia belangeri*) - aus der Gattung der Spitzhörnchen- konnten Lyon und Mitarbeitern zeigen, daß der Nucleus centralis des Pulvinar (Pc) und der Nucleus ventralis des Pulvinar (Pv) zu den visuellen corticalen Arealen V1 und V2 [Lyon et al., 2003] projiziert [Lyon et al., 2003]. Tree shrews Affen sind für die Untersuchung des visuellen System insofern gut geeignet, da sie starke Ähnlichkeit mit Primaten und ein hoch entwickeltes visuelles System aufweisen [Lyon et al., 2003].
- In Studien an Makaken-Affen konnte gezeigt werden, daß V1 interhemisphärische Projektionen callosaler Fasern von V2 [Zilles und Clarke, 1997] und von V5/MT erhält [Maunsell und Van Essen, 1987] (für detaillierte Informationen siehe auch Übersichtsartikel von Zilles und Clarke, 1997).
- Die aufgeführten Ergebnisse zusammenfassend könnte die in der vorliegenden Studie ermittelte N145m Komponente mit Generator in V1 durch (i) Feedback-Projektionen von V5 zu V1, durch (ii) cortico-pulvino-corticale Projektionen vom Pulvinar zu V1 generiert werden und/oder durch (iii) Projektionen callosaler Fasern von V2

und/oder V5 zu V1 (zur Übersicht siehe Abb 5.1, S. 93)

5.5.4 N75m-Komponente mit Generator in V2:

- In einer neuroanatomischen Studie an Schweins-Affen (*Macaca nemestrina*) und Javaner-Affen (*Macaca fascicularis*) konnte unabhängig vom klassischen geniculostriären Pfad eine direkte Projektion vom Corpus geniculatum laterale (CGL) des Thalamus zum extrastriären V2 (BA 18) gezeigt werden [Fries, 1981]. Diese direkte Projektion vom CGL zu V2 (BA 18) konnte auch in einer neuroanatomischen Studie an Rhesus-Affen (*Macaca mullata*) und Rotgesichts-Affen (*Macaca fuscata*) Affen gezeigt werden [Yukie und Iwai, 1981].
- Yoshida und Benevento demonstrierten in einer Studie an Makaken-Affen eine direkte Projektion vom CGL zu Lamina V und VI des extrastriären corticalen Areals V2 [Yoshida und Benevento, 1981].
- Lyon und Mitarbeiter konnten an neuroanatomischen Untersuchungen an Tree Shrews (Spitzhörnchen) zeigen, daß unabhängig von der Hauptprojektion des Corpus geniculatum laterale (CGL) zu V1 ein eine signifikante Anzahl von Neuronen vom CGL direkt zu V2 projizieren [Lyon et al., 2003].
- Yoshida und Benevento konnten in einer neuroanatomischen Studie an Makaken-Affen Projektionen vom Corpus geniculatum laterale zur Lamina V und VI der Area 18 V2 zeigen [Yoshida und Benevento, 1981].
- Die in der vorliegenden Studie ermittelte Komponente N75m in V2 könnte demnach durch eine direkte Projektion vom CGL zu V2 generiert werden.

5.5.5 P100m-Komponente mit Generator in V2:

- Der "breite Streifen" des visuell corticalen Areals V2 und der "dünne" und "blasse Streifen" von V2 erhält zahlreiche Projektionen von Area V1 [Goebel et al., 2004;

Livingstone und Hubel, 1983; Livingstone und Hubel, 1987; Lund et al., 1981; Rockland und Pandya, 1979; Rockland und Virga, 1989; Zeki, 1969].

5.5.6 P100m- und N145m-Komponente mit Generator in V2:

- In neuroanatomischen Studien an Rhesus-Affen (*Macaca mullata*) wurden cortico-pulvino-corticale Projektionen vom Pulvinar zu Lamina I, II and III extrastriärer Areale, wie V2 nachgewiesen [Benevento und Rezak, 1976].
- Die Ergebnisse von Benevento und Rezak sind in Übereinstimmung mit einer neuroanatomischen Studie an Tree Shrews Affen, den sogenannten Spitzhörnchen (*Tupaia belangeri*) [Lyon et al., 2003], in der gezeigt wurde, das der Nucleus ventralis des Pulvinar (Pc) und der Nucleus ventralis des Pulvinar (Pv) zu Area V2 projizieren.
- Shipp konnte in einer neuroanatomischen Studie an Affen reziproke Projektionen zwischen dem Pulvinar und V2 nachweisen [Shipp, 2003].
- Es konnte gezeigt werden, daß Lamina II und IV von V2 massive Projektionen (cortico-pulvino-cortical) vom Pulvinar erhalten [Felleman und Van Essen, 1991; Zilles, 2004]. Das Pulvinar selbst, erhält Projektionen der Lamina V von V2 [Felleman und Van Essen, 1991] (siehe auch Übersichtsartikel von Zilles, 2004).
- In neuroanatomischen Untersuchungen an Makaken-Affen konnten ausgeprägte interhemisphärische Verbindungen callosaler Fasern von V1 und V5 zu V2 nachgewiesen werden (siehe Abb. 7 im Übersichtsartikel von Zilles and Clarke, 1997), welche den Generatoren der P100m Komponente in V2 (Input von V1) und der N145m Komponente in V2 (Input von V1 und/oder V5) zugeordnet werden könnten (zur Übersicht siehe Abb. 5.1 S. 93).

5.5.7 P100-Komponente mit Generator in V5:

- Projektionen von Lamina IVC, der Grenze zwischen Lamina V und VI und von Lamina VI des striatären Cortex (V1) ziehen zu Area V5 [Goebel et al., 2004].
- Dies ist in Übereinstimmung mit einer neuroanatomischen Studie an Javaner-Affen (*Macaca fascicularis*), in der eine Projektion von V1 zu V5/MT gezeigt werden konnte [Maunsell und Van Essen, 1983].
- In einer neuroanatomischen Studie an Makaken-Affen konnte eine direkte Projektion von Area V1 zu V5/MT und eine indirekte Projektion über V2 zu V5/MT nachgewiesen werden [Shipp und Zeki, 1989].
- Sillito and Jones zeigten eine Projektion von Layer 3B des "breiten Streifens" von Area V2 zu Lamina IV der Area V5/MT [Sillito und Jones, 2003].
- Diese Projektion von V2 zu V5/MT wurde auch in zwei neuroanatomischen Studie an Javaner-Affen (*Macaca fascicularis*) beschrieben [Maunsell und Van Essen, 1983; Van Essen et al., 1990].
- In einer neuroanatomischen Studie an Makaken-Affen konnten direkte Projektionen von V1 zu V5/MT und indirekte Projektionen über V2 zu V5/MT nachgewiesen werden [Shipp und Zeki, 1989].
- Neuroanatomischen Untersuchungen an Makaken-Affen zeigten eine direkt Projektion vom dorsalen Anteil des Corpus geniculatum laterale zu Area V5/MT [Fries, 1981; Yukie und Iwai, 1981].
- In einer neuroanatomischen Studie an Makaken-Affen konnten mittels Injektion autoradiographischer und Tracersubstanzen Projektionen vom Corpus geniculatum laterale direkt zur Lamina V und VI der Area 19 (Area preoccipitalis; extrastriärer Cortex) dargestellt werden [Yoshida und Benevento, 1981].

- Diese Studien sind in Übereinstimmung mit einer weiteren neuroanatomischen Studie an Makaken-Affen, in der direkte Projektionen vom CGL zu V5 nachgewiesen werden konnten [Sincich et al., 2004].
- Ein subcorticaler Pfad mit Projektionen der oberflächlichen Schichten des Colliculus superior, welcher seinerseits zum inferioren und lateralen Anteil des Pulvinar projiziert, zu V5 konnte in mehreren Studien an Makaken-Affen [Rodman et al., 1986; Rodman et al., 1989; Rodman et al., 1990; Gross, 1991; Standage und Benevento, 1983; Ungerleider et al., 1984] beschrieben.
- Auch in einer Studie an zwei Patienten mit Läsionen des striatären Cortex (V1) wurde diese, den klassischen geniculo-striatären Pfad umgehende, subcorticale Projektion über den Colliculus superior und das Pulvinar direkt zu V5 angenommen [Barbur et al., 1993].
- Diese Studie von Barbur und Mitarbeitern ist in Übereinstimmung mit zwei weiteren Studien an Patienten mit homonymer Hemianopsie nach Läsionen im striatären Cortex (V1) [Holliday et al., 1997; Schoenfeld et al., 2002].
- Die Ergebnisse dieser Studien an Patienten mit Läsionen im striatären Cortex (BA 17, V1) können durch die Befunde einer Studie von Beckers und Zeki mit transkranieller Magnet-Stimulation (TMS) bekräftigt werden [Beckers und Zeki, 1995]. Nach reversibler Inaktivierung von V1 durch TMS, zeigten die Probanden nach visueller Stimulation von Bewegungsreizen eine suffiziente Perzeption dieser Bewegungsreize, was einen direkten Input zu V5, der den klassischen geniculo-striatären Pfad umgeht, postuliert [Beckers und Zeki, 1995]. Einschränkend muss erwähnt werden, daß die Latenzen der in der vorliegenden Studie verwendeten Schachbrettmusterrumkehrstimulation, welche bedingt durch den schnellen Wechsel der schwarzen und weißen Schachbrettfelder eine illusorische Bewegung (phi-motion) induziert [Krekelberg und Albright, 2005; Lelkens und Koenderink, 1984; Sekuler und Blake, 1990]

und die Latenzen nach klassischen visuellen Bewegungsreizen keinen direkten Vergleich zulassen. Dennoch liefern die Befunde der V5 Aktivierung nach Ausschaltung bzw. Läsion von V1 nach visueller Bewegungsstimulation wichtige Hinweise auf parallele Projektionen zu V5 im visuellen System, die auch durch die Ergebnisse der vorliegenden Studie bekräftigt werden.

- Bezugnehmend auf die in diesem Abschnitt diskutierten Ergebnisse neuroanatomischer und neurophysiologischer Studien kann die P100m Komponente mit Generator in V5 durch (i) Feedforward-Projektionen über den klassischen geniculo-striatären Pfad direkt von V1 und/oder indirekt von V2 zu V5 generiert werden. Eine weitere Möglichkeit der Generation der P100m Komponente in V5 ist eine (ii) Feedforward-Projektion von V2, welches seinerseits direkten Input vom CGL erhält zu V5. Die dritte Möglichkeit ist ein (iii) direkter Input vom CGL zu V5. Auch (iiii) subcorticale Projektionen über den Colliculus superior und das Pulvinar können die P100m in V5 generieren. Die Tatsache, daß keine Studien bezüglich der genauen Latenzen vom Pulvinar zu V5 bei Schachbrettmusterumkehrreizung vorliegen, bedeutet, daß auch die N145m Komponente dieser Studie durch subcorticale Pfade über den Colliculus superior und das Pulvinar zu V5 generiert werden kann (siehe Abschnitt 5.5.8 und Abb. 5.1, S. 93).

5.5.8 N145m-Komponente mit Generator in V5:

- In einer neuroanatomischen Studie an Makaken-Affen (*Macaca fascicularis* und *Macaca mullata*) konnte gezeigt werden, daß Feedback-Projektionen der visuell corticalen Areale V1 und V2 zu Area V5/MT projizieren [Maunsell und Newsome, 1987].
- Eine subcorticale Projektion, die den klassischen thalamo-striatären Weg (CGL-V1) umgeht und von der Retina über das inferiore und laterale Pulvinar, welche seinerseits Projektionen der oberflächlichen Schichten des Colliculus superior erhält, direkt zu V5/MT, wurde in mehreren neuroanatomischen Studien an Makaken-Affen

beschrieben [Gross, 1991; Rodman et al., 1986; Rodman et al., 1989; Rodman et al., 1990; Standage und Benevento, 1983; Ungerleider et al., 1984].

- In neuroanatomischen Studien an Affen konnte gezeigt werden, daß der laterale Anteil des Pulvinar reziproke Verbindungen mit Area V5/MT aufweist [siehe Übersichtsartikel von Zilles and Clarke, 1997].
- In einer neuroanatomischen Studie an Makaken-Affen konnten Feedback-Projektionen vom Pulvinar zu Area V5/MT nachgewiesen werden [Shipp, 2003].
- Die Ergebnisse dieser neuroanatomischen Studien an Affen sind in Übereinstimmung mit einer Studie bei Patienten mit Läsionen im striatären Cortex (V1) untersucht wurden [Barbur et al., 1993]. Barbur und Mitarbeiter konnten zeigen, daß bei Patienten mit Läsionen des striatären Cortex (V1) unter visueller Stimulation mit geeigneten Bewegungsreizen eine signifikante Aktivität in V5 nachzuweisen war. Sie interpretierten ihre Ergebnisse dahingehend, daß V5 durch einen direkte subcorticale Projektionen aktiviert wird [Barbur et al., 1993]. Dieser subcorticale Weg umgeht den klassischen geniculo-striatären (CGL-V1) Pfad und zieht über das Pulvinar und den Colliculus superior direkt zu V5.
- In einer neuroanatomischen Studie an infantilen und an adulten Javaner-Affen (*Macaca fascicularis*) wurde nach Läsionen des striatären Cortex (V1) die Fähigkeit der visuellen Wahrnehmung von Bewegung untersucht [Gross et al., 2004]. Dabei wurde festgestellt, dass beide - junge und ausgewachsene Affen - trotz Läsionen des striatären Cortex (V1) visuelle Bewegungsreize detektieren können. Interessanterweise ist die Fähigkeit der Bewegungsdetektion in jungen Affen weitaus grösser als bei ausgewachsenen Affen. Junge Affen sind im Gegensatz zu ausgewachsenen Affen in der Lage, die Richtung von Bewegungen zu diskriminieren. Gross und Mitarbeiter folgerten, daß die Ergebnisse ihrer Untersuchungen an ausgewachsener Makaken-Affen denen aus Studien an erwachsenen Patienten mit Läsionen im striatären Cortex

(V1) [Schoenfeld et al., 2002] entsprechen. Die Fähigkeit der jungen Affen, die Richtung der Bewegung zu diskriminieren, ist in Übereinstimmung mit Untersuchungen an einem Blindsight Patienten (G.Y) [Holliday et al., 1997], der eine Läsion des striatären Cortex (V1) in seiner Kindheit im Alter von 8 Jahren erlitt.

- In neuroanatomischen Studien an Makaken-Affen konnte gezeigt werden, daß interhemiphere callosale Faser-Projektionen von V1 und V2 zu V5/MT ziehen (siehe Übersichtsartikel von Zilles und Clarke, 1997).
- Einzelzell-Ableitungen bei visueller Bewegungstimulation in Area V5/MT von Makaken-Affen ergaben eine weitgestreute Latenz von 35 ms bis 325 ms (87 ± 45 SD) [Raiguel et al., 1999]. Diese weitgestreuten Latenz in Area V5/MT bestärkt die Annahme, daß verschiedene zum Teil parallele Pathways zu V5/MT projizieren. Zum einen könnten Projektionen des klassischen geniculo-striatären Pathways über V1 oder indirekt über V2 zu V5 [Shipp und Zeki, 1989], subcortical Projektionen über den Colliculus superior und das Pulvinar zu V5 [Standage und Benevento, 1983; Ungerleider et al., 1984] und Projektionen vom dorsalen Anteil des Corpus geniculatum laterale (CGL) zu V5 [Fries, 1981; Yukie und Iwai, 1981; Sincich et al., 2004] unterschiedliche Latenzen in V5 generieren. Zum anderen könnten reziproke Projektionen zwischen V5/MT und V1 und extrastriatären Arealen wie V2 [Maunsell und Newsome, 1987] als auch Feedback-Projektionen vom Pulvinar zu V5/MT [Shipp, 2003] verschiedene Latenzen in V5 erzeugen.

Eine genaue Abschätzung der Latenzen der subcorticalen Projektionen vom Colliculus superior und Pulvinar zu V5/MT ist schwierig, da keine Daten bezüglich der präzisen Latenzen der Reizantwort bei Schachbrettmusterumkehrreizung, die selektiv über den subcorticalen Pathway vom Colliculus superior und dem Pulvinar direkt zu V5 weitergeleitet werden vorliegen.

- Die Ergebnisse der neuroanatomischen und neurophysiologischen Studien zusammenfassend, kann die Komponente N145m der vorliegenden Studie mit Generator

in V5 durch (i) Feedback-Projektionen von V1 und V2 zu V5 und /oder durch (ii) Projektionen (cortico-pulvino-cortical) vom Pulvinar zu V5, durch (iii) subcorticale Projektionen über den Colliculus superior und das Pulvinar zu V5 und/oder durch (iiii) interhemisphärische callosale Projektionen von V1 und V2 zu V5/MT generiert werden (zur Übersicht siehe Abb. 5.1, S. 93).

5.5.9 Schlussfolgerung

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sind aus sowohl in methodischer als auch physiologischer Hinsicht relevant.

- *Methodik:* In zahlreichen MEG-Studien mit Schachbrettmusterumkehrreizung erwies sich die anatomische Identifikation als schwierig (siehe Abschnitt 5.4). Diese Tatsache wurde u.a. mit der interindividuellen Variabilität bezüglich der Grösse und Lokalisation der visuellen Cortices begründet [Hashimoto et al., 1999; Brindley, 1972]. Die in dieser Studie in allen Probanden ermittelten, konsistenten Ergebnisse mit dreiphasigen bilateralen Aktivierungen in V1/V2 und zwei-phasigen unilateralen Aktivierungen V5 demonstrieren eindrucksvoll, wie essentiell eine verlässliche anatomische Lokalisation ist, und unterstreichen die Notwendigkeit, cytoarchitektonische Wahrscheinlichkeitskarten [Zilles et al., 2002b] zur anatomischen Identifikation aktiver Generatoren heranzuziehen. Insbesondere die in dieser Studie erstmalig ermittelte konsistente Lokalisation in V5 und die konsistenten Zeitgänge der Generatoren in V5 zeigen, daß durch in der vorliegenden Arbeit erstmals angewandte Methodik –die Kombination von MEG mit cytoarchitektonischen Wahrscheinlichkeitskarten – die anatomische Identifikation aktiver corticaler Areale deutlich verbessert und unter Berücksichtigung der architektonischen Variabilität neue Einblicke in das Verständnis funktionell aktiver corticaler Areale, wie z.B. V5, ermöglicht.
- *Physiologie:* Die in dieser Studie gefundenen mehrzeitigen Aktivierungen in V1/V2 und V5 zeigen, daß bei der Entstehung der Reizantwort nach Schachbrettmusterum-

kehrreizung Feedbackschleifen beteiligt sind. Hierbei kommen sowohl Feedbackschleifen zwischen striatärem Cortex (V1) und extrastriären corticalen Arealen (V2, V5) [Lamme et al., 1998; Lamme et al., 2002] als auch cortico-geniculo-cortical [Ferster und Lindstrom, 1983; Gove et al., 1995] und cortico-pulvino-cortical Feedbackschleifen [Abramson und Chalupa, 1985; Benevento und Rezak, 1976; Casanova, 1993; Felleman und Van Essen, 1991; Lyon et al., 2003; Shipp, 2003] in Frage. Insbesondere stehen die hier erzielten Ergebnisse im Widerspruch zu einer rein seriellen Reizverarbeitung mit unidirektionaler Weiterleitung in Richtung höherer corticaler Areale. Desweiteren bestärken die Ergebnisse der vorliegenden das Vorhandensein paralleler subcorticaler Projektionen über das CGL direkt zu V2 [Yoshida und Benevento, 1981; Yuki und Iwai, 1981] und direkt zu V5 [Lyon et al., 2003; Sincich et al., 2004] bzw. direkte subcorticaler Projektionen über den Colliculus superior und das Pulvinar zu V5/MT [Standage und Benevento, 1983; Ungerleider et al., 1984], welche den klassischen thalamo-striären (CGL – V1) Pfad umgehen.

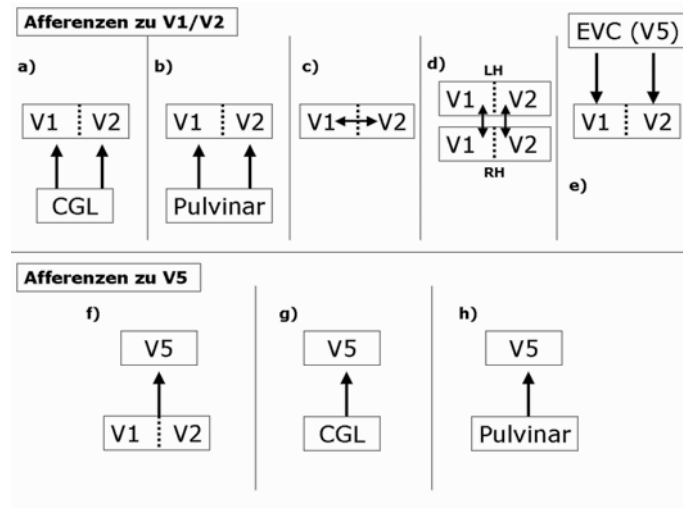


Abbildung 5.1: Schematische Darstellungen der möglichen Afferenzen zu V1/V2 (a-e) und zu V5 (f-h). (a) Afferenzen vom Corpus geniculatum laterale (CGL) [Schroeder et al., 1991] und cortico-geniculo-corticale Feedback-Projektionen zu V1 und zu V2 [Ferster und Lindstrom, 1983; Gove et al., 1995]. (b) cortico-pulvino-corticale Feedback-Projektionen zu V1 [Abramson und Chalupa, 1985; Benevento und Rezak, 1976; Casanova, 1993; Lyon et al., 2003] und V2 [Benevento und Rezak, 1976; Felleman und Van Essen, 1991; Shipp, 2003; Zilles, 2004]. (c) ipsilaterale Feedforward-Projektionen von V1 zu V2 [Goebel et al., 2004; Livingstone und Hubel, 1983; Rockland und Pandya, 1979] und Feedback-Projektionen von V2 zu V1 [Rockland und Virga, 1989; Sandell und Schiller, 1982]. (d) interhemisphärische callosale Projektionen zwischen V1 und V2 [Zilles und Clarke, 1997]. (e) Feedback-Projektionen von V5 zu V1 [Lamme et al., 1998; Orban, 1997; Rockland und Knutson, 2000; Shipp und Zeki, 1989; Zeki, 1969] und Feedback-Projektionen von V5 zu V2 [Van Essen et al., 1990]. Interhemisphärische callosale Projektionen von V5 zu V1 und von V5 zu V2 [Zilles und Clarke, 1997]. (f) Feedforward-Projektionen von V1 zu V5 [Goebel et al., 2004; Maunsell und Van Essen, 1983] und Feedforward-Projektionen von V2 zu V5 [Shipp und Zeki, 1989; Sillito und Jones, 2003; Van Essen et al., 1990] (g) direkte subcorticale Projektionen vom CGL zu V5 [Benevento und Yoshida, 1981; Fries, 1981; Sincich et al., 2004; Yukie und Iwai, 1981]. (h) direkte subcorticale Projektionen vom Pulvinar zu V5 [Gross, 1991; Rodman et al., 1990; Standage und Benevento, 1983] und cortico-pulvino-corticale Feedback Projektionen vom Pulvinar zu V5 [Shipp, 2003]. Für die detaillierte Beschreibung der unterschiedlichen V1/V2 und V5/MT – Projektionen und für ergänzende Literaturhinweise siehe Abschnitte 5.5.1 bis 5.5.9.

Kapitel 6

Zusammenfassung

Eine präzise anatomische Identifikation aktiver Hirnareale ist für das Verständnis von Reizantworten entscheidend. Aufgrund der interindividuellen und interhemiphären Variabilität der Mikro- und Makroanatomie corticaler Areale ist eine verlässliche anatomische Identifikation aktiver Hirnareale aber oft nicht möglich. Der in funktionellen Untersuchungen standardmässig zur anatomischen Identifikation verwendete Atlas von Talairach und Tournoux mit der Hirnkarte von Brodmann berücksichtigt diese anatomische Variabilität nicht, liefert keine scharfen Grenzen cytoarchitektonisch definierter Areale und führt somit häufig zu fehlerhaften anatomischen Zuordnungen aktiver corticaler Areale. Dies ist ein fundamentales Problem, welches die Aussagefähigkeit funktioneller Untersuchungen am menschlichen Gehirn erheblich limitiert.

In der vorliegenden Studie wird dieses Problem für die Methode Magnetenzephalographie (MEG) erstmalig in folgender Weise gelöst: Cytoarchitektonische Wahrscheinlichkeitskarten (Populationskarten), welche auf Untersucher-unabhängigen cytoarchitektonischen Analysen eines Kollektivs von zehn post mortem-Gehirnen basieren, werden zur anatomischen Identifikation der mittels MEG ermittelten aktiven Generatoren eingesetzt. Hierzu werden die Populationskarten im Format eines Standard-Referenzgehirn auf die jeweilige Magnet-Resonanz-Aufnahme des Gehirns des einzelnen Probanden transformiert.

Populationskarten liefern somit unter Berücksichtigung der anatomischen Variabilität die jeweiligen Grenzen cytoarchitektonisch definierter corticaler Areale und ermöglichen eine Aussage über relative Frequenz, mit der ein bestimmtes Volumenelement eines Probandengehirns zu einem cytoarchitektonischen Areal gehört. Dieser neue Zugang wurde in der vorliegenden Arbeit verwendet, um die corticalen Generatoren visuell evozierter magnetischer Felder nach Schachbrettmusterumkehrreizung anatomisch zu lokalisieren und deren Zeitgänge zu bestimmen. Mittels MEG wurden bei sieben gesunden rechtshändigen männlichen Probanden Messungen während visueller Vollfeldstimulation mit Schachbrettmusterumkehrreizung durchgeführt. Mittels der Magnetfeld-Tomographie, einem nicht-linearen Rückrechnungsverfahren, wurden die aktiven Areale detektiert. Nach Transformation der Populationskarten auf das jeweilige Probandengehirn wurde die räumliche Lage der funktionell aktiven corticalen Areale im Vergleich zu den Populationskarten durch mehrere neu entwickelte und erstmals angewandte Überlappings- und Distanzbestimmungen ermittelt. Die so ermittelte anatomische Identifikation ergab konsistente Generatoren in den Arealen V1/V2 und V5. Bei allen sieben Probanden zeigte sich ein konsistentes mehrzeitiges Aktivierungsmuster bilateral in V1/V2 (während der C1/early N75m-, P100m- und N145m-Komponente) und unilateral in V5 (während der P100m- und N145m-Komponente).

Die in dieser Studie erstmalig gefundene konsistente Lokalisation in V5 und die konsistenten Zeitgänge der Generatoren demonstrieren die durch die neue Methode – MEG kombiniert mit cytoarchitektonischen Wahrscheinlichkeitskarten – deutlich verbesserte anatomische Identifikation aktiver Generatoren. Zusätzlich belegen die Mehrfachaktivierungen von V1/V2 und V5, dass Feedbackschleifen – zwischen striatären (V1) und extrastriatären (V2, V5) Arealen einerseits und/oder zwischen corticalen (V1, V2, V5) und subcorticalen Arealen (Pulvinar, Corpus geniculatum laterale) andererseits – bei der Generierung der Reizantwort beteiligt sein müssen. Basierend auf Vorbefunden neuroanatomischer und neurophysiologischer Studien werden die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit bezüglich der Konnektivität aktiver corticaler Areale in der visuellen Reizverarbeitung ausführlich diskutiert.

Kapitel 7

Literaturverzeichnis

Literaturverzeichnis

1. [Abramson und Chalupa, 1985] Abramson B.P., and Chalupa, L.M., 1985. The laminar distribution of cortical connections with the tecto- and cortico-recipient zones in the cats lateral posterior nucleus. *Neuroscience* 15, 81-95.
2. [Anderson et al., 1996] Anderson, S.J., Holliday, I.E., Singh, K.D., and Harding, G.F.A., 1996. Localization and functional analysis of human cortical area V5 using magneto-encephalography. *Proc. R. Soc. Lond. Biol. Sci.* 263, 423-431.
3. [Amunts et al., 1999] Amunts, K., Schleicher, A., Bürgel, U., Mohlberg, H., Uylings, H.B.M., and Zilles, K., 1999. Broca's region revisited: cytoarchitecture and inter-subject variability. *J. Comp. Neurol.* 412, 319-341.
4. [Amunts et al., 2000] Amunts, K., Malikovic, A., Mohlberg, H., Schormann, T., and Zilles, K., 2000. Brodmann's areas 17 and 18 brought into stereotaxic space - where and how variable? *NeuroImage* 11, 66-84.
5. [Amunts und Zilles, 2001] Amunts, K., and Zilles, K., 2001. Advances in cytoarchitectonic mapping of the human cerebral cortex. *Neuroimaging Clin. N. Am.* 11, 151-169.
6. [Amunts et al., 2002] Amunts, K., Schleicher, A., and Zilles., K., 2002. Architectonic mapping of the human cerebral cortex. In: Schüz, A., and Miller, R. (Eds.), *Cortical Areas: Unity and Diversity*. Taylor and Francis, New York/London, S. 29-52.

7. [Amunts et al., 2004] Amunts, K., Weiss, P.H., Mohlberg, H., Pieperhoff, P., Eickhoff, S., Gurd, J.M., Marshall, J.C., Shah, N.J., Fink, G.R., and Zilles, K., 2004. Analysis of neural mechanism underlying verbal fluency in cytoarchitectonically defined stereotaxic space – The roles of Brodmann’s areas 44 and 45. *NeuroImage* 22, 42-56.
8. [Amunts et al., 2005a] Amunts, K., Kedo, O., Kindler, M., Pieperhoff, P., Mohlberg, H., Shah, N.J., Habel, U., Schneider, F., and Zilles, K., 2005a Cytoarchitectonic mapping of the human amygdala, hippocampal region and entorhinal cortex: intersubject variability and probability maps, *Anat Embryol.*, in press.
9. [Amunts et al., 2005b] Amunts, K., Mohlberg, H., Hömke, L., Pieperhoff, P., and Zilles, K., 2005. Development of a cytoarchitectonic probabilistic atlas of the human brain: status, application and perspectives. Presented at the 11th International Conference on Functional mapping of the Human Brain, June 12-16 2005a, Toronto. Available on CD-ROM in *NeuroImage* 26 (1).
10. [An et al., 2004] An, K.-O., Im, C.-H., Jung, H.-K., Kwon H., and Lee Y.-H., 2004. Novel multidipole searching technique for magnetoencephalography source localization. *IEEE Transactions on Magnetism* 40, 627-630.
11. [Arroyo et al., 1997] Arroyo, S., Lesser, R.P., Poon, W.T., Webber, W.R., and Gordon, B., 1997. Neuronal generators of visual evoked potentials in humans: visual processing in the human cortex. *Epilepsia*. 38, 600-610.
12. [Barbur et al., 1993] Barbur, J.L., Watson, J.D.G., Frackowiak, R.S.J., and Zeki, S., 1993. Conscious visual perception without V1. *Brain* 116, 1293-1302.
13. [Barnikol et al., 2004] Barnikol, U.B., Dammers, J., Fieseler, T., Wuttich, S., Boers, F., Muren, A., Hesselmann, G., Mohlberg, H., Malikovic, A., Amunts, K., Zilles, K., Niedeggen, M., and Tass, P.A., 2004. Differential activation of visual areas V1

- and V5 by pattern reversal stimulation - an MEG study. Proceedings of the 14th International Conference on Biomagnetism, 2004, Boston, S. 447.
14. [Barnikol et al., 2005] Barnikol, U.B., Amunts, K., Dammers, J., Fieseler, T., Malikovic, A., Mohlberg, H., Zilles, K., Niedeggen, M., and Tass, P.A., 2005. Pattern reversal visual evoked responses of V1/V2 and V5/MT as revealed by MEG combined with probabilistic cytoarchitectonic maps. *NeuroImage*, in press.
 15. [Beckers und Zeki, 1995] Beckers, G., and Zeki, S., 1995. The consequence of inactivating area V1 and V5 on visual motion perception. *Brain* 118, 49-60.
 16. [Bell und Sejnowski, 1995] Bell, A., and Sejnowski, T., 1995. An information-maximization approach to blind separation and blind deconvolution. *Neural Comput.* 7, 1129-1159.
 17. [Benevento und Rezak, 1976] Benevento, L.A., and Rezak, M., 1976. The cortical projections of the inferior pulvinar and adjacent lateral pulvinar in the rhesus monkey (*macaca mullata*): an autoradiographic study. *Brain Res.* 108, 1-24.
 18. [Benevento und Yoshida, 1981] Benevento, L.A., and Yoshida, K., 1981. The afferent and efferent organization of the lateral geniculo-prestriate pathways in the macaque monkey. *J. Comp. Neurol.* 203, 455-474.
 19. [Bingmann und Speckmann, 2005] Bingammn, D. und Speckmann, E.-J., 2005. Integrative Funktionen des Nervensystems, In: Deetjen, P., Speckmann, E.-J., Hescheler, J. (Eds.), *Physiologie*, vierte Auflage, Elsevier GmbH Imprint Urban & Fischer Verlag, München, Abschnitt 5.1, S.281-300.
 20. [Binkofski et al., 2002] Binkofski, F., Fink, G.R., Geyer, S., Buccino, G., Gruber, O., Shah, N.J., Taylor, J.G., Seitz, R.J., Zilles, K., and Freund, H.-J., 2002. Neural activity in human primary motor cortex areas 4a and 4p is modulated differentially by attention to action. *J. Neurophysiol.* 88, 514-519.

21. [Bodegard et al., 2000] Bodegard, A., Geyer, S., Naito, E., Zilles, K., and Roland, P.E., 2000. Somatosensory areas in man activated by moving stimuli: cytoarchitectonic mapping and PET. *Neuroreport* 11, 187-191.
22. [Brenner et al., 1975] Brenner, D., Williamson S.J., and Kaufman, L., 1975. Visually evoked magnetic fields of the human brain. *Science* 190, 480-482.
23. [Brenner et al., 1978] Brenner, D., Lipton, J., Kaufman, L., and Williamson S.J., 1978. Somatically evoked magnetic fields of the human brain. *Science* 199, 81-83.
24. [Brindley, 1972] Brindley, G.S., 1972. The variability of the human striate cortex. *J. Physiol.* 225, 1-3.
25. [Brodmann, 1908] Brodmann, K., 1908. Beiträge zur histologischen Lokalisation der Grohirnrinde. VI: Die Cortexgliederung des Menschen. *J. Psychol. Neurol.* X, 231-246.
26. [Brodmann, 1909] Brodmann, K., 1909. Vergleichende Lokalisationslehre der Grohirnrinde in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellenbaues, Barth, JA, Leipzig, Nachdruck 1985.
27. [Brodmann, 1914] Brodmann, K., 1914. Physiologie des Gehirns. *Neue Dtsch. Chir.* 11, 85-426.
28. [Buchner et al., 1997] Buchner, H., Gobbele., R., Wagner M., Fuchs, M., Waberski, T.D., and Beckmann, R., 1997. Fast visual evoked potential input into human area V5. *Neuroreport* 8, 2419-2422.
29. [Bürkel et al., 1999] Bürgel, U., Schormann, T., Schleicher, A., and Zilles, K., 1999. Mapping of histologically identified long fiber tracts in human cerebral hemispheres to the MRI volume of a reference brain: position and spatial variability of the optic radiation. *NeuroImage* 10, 489-499.

30. [Bürigel et al., 2005] Bürigel, U., Amunts, K., Hömke, L., Mohlberg, H., Gilsbach, J.M., Zilles, and K., 2005. Three-dimensional mapping at microscopic resolution, topography, and intersubject variability. *NeuroImage*, in press.
31. [Casanova, 1993] Casanova, C., 1993. Response properties of neurons in area 17 projecting to the striate-recipient zone of the cat's lateralis posterior-pulvinar complex: comparison with cortico-tectal cells. *Exp. Brain. Res.* 96, 247-259.
32. [Caspers et al., 2005] Caspers, S., Mohlberg, H., Schleicher, A., Zilles, K., and Geyer., S., 2005. Cytoarchitectonic analysis of the human inferior parietal cortex: a population map in MNI space. Presented at the 11th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain, June 2005, 1794 Toronto. Available on CD ROM in *NeuroImage*, 26(1).
33. [Chalupa und Werner, 2003] Chalupa, L.M., and Werner, J.S. (Eds.), 2003. *The Visual Neurosciences Vol. 1 & Vol. 2 (Chapter 80)*. A Bradford Book, the MIT Press, Cambridge, Chapters 11, 32, 33, 35, 36, 41 46 and 80.
34. [Chiappa, 1983] Chiappa, K.H., 1983. *Evoked Potentials in Clinical Medicine*. Raven Press, New York.
35. [Cohen, 1972] Cohen, D., 1972. Magnetoencephalography: Detection of the brain's electrical activity with a superconducting magnetometer. *Science* 175, 664-666.
36. [Collins et al., 1994] Collins, D.L., Neelin, P., Peters, T.M., and Evans, A.C., 1994. Automatic 3-D intersubject registration of MR volumetric data in standardized Talairach space. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 18, 192-205.
37. [Dammers et al., 2004] Dammers, J., Barnikol, U.B., Wuttich, W., Boers, F., Muren, A., Mohlberg, H., Malikovic, G. Hesselmann, M. Niedeggen, A. Amunts, K., Zilles, K., and Tass, P., 2004. Combined MEG and cytoarchitectonic data imaging for

- anatomical identification of functionally active areas. Proceedings of the 14th International Conference on Biomagnetism, 2004, Boston, S. 688.
38. [Dawson 1950] Dawson, G.D., 1954. A summation technique for the detection of small evoked potentials. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 44, 65-84.
 39. [Dixon et al., 1988] Dixon, W.J., Brown, M.B., Engelman, L., Hill, M.A., and Jennrich, R.I., 1988. *BMDP Statistical Software Manual*. Univ. California Press, Berkeley.
 40. [Dougherty et al., 2003] Dougherty, R.F., Koch, V.M., Brewer, A.A., Fischer, B., Modersitzki, J., and Wandell, B.A., 2003. Visual field representation and locations of visual areas V1/2/3 in human visual cortex. *J. Vis.* 3, 586-598.
 41. [Ducati et al., 1988] Ducati, A., Fava, E., and Motti, E.D.F., 1988. Neuronal generators of the visual evoked potentials: intracerebral recording in awake humans. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 71, 89-99.
 42. [Duvernoy, 1991] Duvernoy, H., 1991. *The Human Brain. Surface, Three-Dimensional Sectional Anatomy and MRI*. Springer Verlag, Vienna/New York.
 43. [von Economo und Koskinas, 1925] von Economo, C., and Koskinas, G.N., 1925. *Die Cytoarchitektonik der Hirnrinde des erwachsenen Menschen*. Springer Verlag, Berlin.
 44. [Eickhoff et al., 2002] Eickhoff, S.B., Geyer, S., Amunts, K., Mohlberg, H., and Zilles, K., 2002. Cytoarchitectonic analysis and stereotaxic map of the human secondary somatosensory cortex region. *NeuroImage*, E40401.01.
 45. [Eickhoff et al., 2005a] Eickhoff, S.B., Stephan, K.E., Mohlberg, H., Grefkes, C., Fink, G.R., Amunts, K., and Zilles, K., 2005. A new SPM toolbox for combining probabilistic cytoarchitectonic maps and functional imaging data. *NeuroImage* 25, 1325-1335.

- 46. [Eickhoff et al., 2005b] Eickhoff, S.B., Schleicher, A., Zilles, K., and Amunts, K., 2005b. The human parietal operculum. I. Cytoarchitectonic mapping of subdivisions. *Cerebral Cortex*, in press.
- 47. [Eickhoff et al., 2005c] Eickhoff, S., Amunts, K., Mohlberg, H., and Zilles, K., 2005c. The human parietal operculum. II. Stereotaxic maps and correlation with functional imaging results. *Cerebral Cortex*, in press.
- 48. [Evans et al., 1993] Evans, A.C., Collins, D.L., Mills, S.R., Brown, E.D., Kelly, R.L., and Peters, T.M., 1993. 3-D statistical neuroanatomical models from 305 MRI volumes. Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference. IEEE Conference Record, San Francisco, CA, S. 1813-1817.
- 49. [Felleman und Van Essen, 1991] Felleman, D.J., and Van Essen, D.C., 1991, Distributed hierarchical processing in the primate cerebral cortex. *Cerebral Cortex* 1, 1-47.
- 50. [Ferster und Lindstrom, 1983] Ferster, D., and Lindstrom, S., 1983. An intracellular analysis of geniculate-cortical connectivity in area 17 of the cat. *J. Physiol.* 342, 181-215.
- 51. [Filimonoff, 1932] Filimonoff, I.N., 1932. Über die Variabilität der Großhirnrindenstruktur. Mitteilung II-Regio occipitalis beim erwachsenen Menschen. *J. Psychol. Neurol.* 44 (1+2), 2-96.
- 52. [Flechsig, 1920] Flechsig, P., 1920. Anatomie des menschlichen Gehirns und Rückenmarks auf myelogenetischer Grundlage, Georg Thieme, Leipzig.
- 53. [Fries, 1981] Fries, W., 1981 The projection from the lateral geniculate nucleus to the prestriate cortex of the macaque monkey. *Proc. R. Soc. Lond. Biol. Sci.* 213, 73-86.

54. [Geyer et al., 1996] Geyer, S., Ledberg, A., Schleicher, A., Kinomura, S., Schormann, T., Bürgel, U., Klingberg, T., Larsson, J., Zilles, K., and Roland, P.E., 1996. Two different areas within the primary motor cortex of man. *Nature* 382, 805-807.
55. [Geyer et al., 1999] Geyer, S., Schleicher, A., and Zilles, K., 1999. Areas 3a, 3b, and 1 of human primary somatosensory cortex: 1. Microstructural organization and interindividual variability. *NeuroImage* 10, 63-83.
56. [Geyer et al., 2000] Geyer, S., Schormann, T., Mohlberg, H., and Zilles, K., 2000. Areas 3a, 3b, and 1 of human primary somatosensory cortex. Part 2. Spatial normalization to standard anatomical space. *NeuroImage* 11, 684-696.
57. [Geyer et al., 2004] Geyer, S., 2004. The Microstructural Border between the Motor and the Cognitive Domain in the Human Cerebral Cortex. *Adv. Anat. Embryol. Cell.* 2004 174:I-VIII, 1-89
58. [Goebel et al., 2004] Goebel, R., Muckli, L., and Kim, D.S., 2004. Visual system. In: Paxinos, G., and Mai, J.K.,(Eds), *The Human Nervous System*, 2nd Ed., Elsevier, S. 1280-1301.
59. [Gove et al., 1995] Gove, A., Grossberg, S., and Mingolla, E., 1995. Brightness perception, illusory contours, and corticogeniculate feedback. *Vis. Neurosci.* 12, 1027-52.
60. [Grefkes et al., 2001] Grefkes, C., Geyer, S., Schormann, T., Roland, P., and Zilles, K., 2001. Human somatosensory area 2: Observer-independent cytoarchitectonic mapping, interindividual variability, and population map. *NeuroImage* 14, 617-631.
61. [Grefkes et al., 2002] Grefkes, C., Weiss, P.H., Zilles, K., and Fink, G.R., 2002. Crossmodal processing of object features in human anterior intraparietal cortex: an fMRI study implies equivalencies between humans and monkeys. *Neuron* 35, 173-184.

- 62. [Gross, 1991] Gross, C.G., 1991. Contribution of striate cortex and the superior colliculus to visual function in area MT, the superior temporal polysensory area and inferior temporal cortex. *Neuropsychologia* 29, 497-515.
- 63. [Gross et al., 2004] Gross, C.G., Moore, T., and Rodman, H.R., 2004. Visually guided behavior after V1 lesions in young and adult monkeys and its relation to blindsight in humans. *Prog. Brain. Res.* 144, 279-294.
- 64. [Halliday et al., 1972] Halliday, A.M., McDonald, W.I., and Mushin, J., 1972. Delayed visual evoked response in optic neuritis. *Lancet*, 1, 982-985.
- 65. [Halliday et al., 1977] Halliday, A.M., Barrett, G., Halliday, E., and Michael, W.F., 1977. The topography of pattern evoked potentials. In: Desmedt, J.E. (Ed.), *Visual Evoked Potentials in Man: New Developements*. Clarendon Press, Oxford, S. 121-133.
- 66. [Hämäläinen et al., 1993] Hämäläinen M., Hari R., Ilmoniemi, R.J., Knuutila J., and Lounasmaa, O.V., 1993. Magnetoencephalography – theory, instrumentation, and applications to noninvasive studies of the working human brain. *Rev. Mod. Phys.* 65, 413-497
- 67. [Hashimoto et al., 1999] Hashimoto, T, Kashii, S., Kikuchi, M., Honda, Y., Nagamine T., and Shibasaki H., 1999. Temporal profile of visual evoked responses to pattern reversal stimulation analyzed with a whole head magnetometer. *Exp. Brain Res.* 125, 375-382.
- 68. [Hatanaka et al., 1997] Hatanaka, K., Nakasato, N., Seki, K., Kanno, A., Mizoi, K., and Yoshimoto, T., 1997. Striate cortical generators of the N75, P100 and N145 components localized by pattern reversal visual evoked magnetic fields. *Tokohoku J. Exp. Med.* 182, 9-14.

69. [Henn et al., 1997] Henn, S., Schormann, T., Engler, K., Zilles, K., und Witsch, K., 1997. Elastische Anpassung in der digitalen Bildverarbeitung auf mehreren Auflösungsstufen mit Hilfe von Mehrgitterverfahren. In: Paulus, E., Wahl, F.M. (Eds.), Mustererkennung, Informatik Aktuell. Springer Verlag, Berlin, S. 392-399.
70. [Hogg und Tanis, 2001] Hogg, R.V., and Tanis, E.A., 2001. Probability and Statistical Inference. Prentice-Hall, New Jersey, S. 307-312
71. [Holliday et al., 1997] Holliday, I.E., Anderson, S.J., and Harding, G.F.A., 1997. Magnetoencephalographic evidence for non-geniculostriate visual input to human cortical area V5. *Neuropsychologia* 35, 1139-1146.
72. [Holmes et al., 1998] Holmes, C.J., Hoge, R., Collins, L., Woods, R., Toga, A.W., and Evans, A.C., 1998. Enhancement of MR images using registration for signal averaging. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 22, 324-344.
73. [Horwitz et al., 2003] Horwitz, B., Amunts, K., Bhattacharyya, R., Patkin, D., Jeffries, K., Zilles, K., and Braun, A.R., 2003. Activation of Broca's area during the production of spoken and signed language: a combined cytoarchitectonic mapping and PET analysis. *Neuropsychologia*. 41, 1868-1876.
74. [Huk et al., 2002] Huk, A.C., Dougherty, R.F., and Heeger, D.J., 2002. Retinotopy and functional subdivision of human areas MT and MST. *J. Neurosci.* 22, 7195-7205.
75. [Ioannides et al., 1990] Ioannides, A.A., Bolton, J.P.R., and Clarke, C.J.S., 1990. Continuous probabilistic solution to the biomagnetic inverse problem. *Inverse Probl.* 6, 523-542.
76. [Ioannides, 1994] Ioannides, A.A., 1994. Estimates of brain activity using magnetic field tomography and large scale communication within the brain. In: Ho, M.W., Popp, F.A. and Warnke, U. (Eds.), *Bioelectrodynamics and Biocommunication*. World Scientific, Singapore, S. 319-353.

- 77. [Jackson, 1983] Jackson, J.D., 1983. *Klassische Elektrodynamik*. 2. Auflage. de Gruyter, Berlin/New York.
- 78. [Jahn et al., 1998] Jahn, O., Cichocki, A., Ioannides, A.A., and Amari, S., 1998. Identification and elimination of artifacts from MEG signals using efficient independent component analysis. *Proceedings of the 11th International Conference on Biomagnetism 1998, Sendai*, S. 224-227.
- 79. [Kok, 1997] . Kok, A., 1997. Event-related-potential (ERP) reflections of mental resources: a review and synthesis. *Biol. Psychol.*, 45, 19-56.
- 80. [Krekelberg und Albright, 2005] Krekelberg, B., and Albright, T.D., 2005. Motion mechanism in macaque MT. *J. Neurophysiol.* 93, 2908-2921.
- 81. [Lamme et al., 1998] Lamme, V.A., Super, H., and Spekreijse, H., 1998. Feedforward, horizontal, and feedback processing in the visual cortex. *Curr. Opin. Neurobiol.* 8, 529-535.
- 82. [Lamme et al., 2002] Lamme, V.A, Zipser, K., and Spekreijse, H., 2002. Masking interrupts figure-ground in V1. *J. Cogn. Neurosci.* 14, 1044-53.
- 83. [Larsson et al., 2002] Larsson, J., Amunts, K., Gulyas, B., Malikovic, A., Zilles, K., and Roland, P. E., 2002. Perceptual segregation of overlapping shapes activates posterior extrastriate visual cortex in man. *Exp. Brain Res.* 143, 1-10.
- 84. [Lehman et al., 1982] Lehmann, D., Darcey, T.M., and W. Skrandies, W., 1982. Intracerebral and scalp fields evoked by hemiretinal checkerboard reversal, and modeling of their dipole generators. In: Courjon, J., Mauguire, F., and Revol, M. (Eds.), *Clinical Applications of Evoked Potentials in Neurology*. Raven Press, New York, S. 41-48.
- 85. [Lelkens und Koenderink, 1984] Lelkens, A.M., and Koenderink, J.J. 1984. Illusory motion in visual displays. *Vis. Res.* 24, 1083-1090.

86. [Lewine und Orrison, 1995] Lewine, J.D., and Orrison Jr., W.W., 1995. Magnetoencephalography and magnetic source imaging. In: Orrison Jr., W.W, Lewine, J.D., Sanders, J.A., and Hartshorne, M.F. (Eds.), *Functional Brain Imaging*. Mosby-Year Book, St. Louis, S. 369-417.
87. [Livingstone und Hubel, 1983] Livingstone, M.S., and Hubel, D.H. 1983. Specifity of cortico-cortical connections in monkey visual system. *Nature* 304, 531-534.
88. [Livingstone und Hubel, 1987] Livingstone, M.S., and Hubel, D.H. 1987. Connections between layer 4B of area 17 and the thick cytochrome oxidase stripes of area 18 in the squirell monkey. *J. Neurosci.* 7, 3371-3377.
89. [Lowitzsch et al., 2000] Lowitzsch K., Hopf H.C., Buchner H., Claus D., Jörg, J., Rappelsberger, P., and Tackmann, W., 2000. *Das EP-Buch*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart.
90. [Lund et al., 1981] Lund, J.S., Henderickson, A.E., Ogren, M.P., and Tobin, E.A., 1981. Anatomical organization of primate visual cortex area V II. *J. Comp. Neurol.* 266, 535-555.
91. [Lyon et al., 2003] Lyon, D.C., Jain, N., and Kaas, J.H., 2003. The visual pulvinar in tree shrews II. Projections of four nuclei to areas of visual cortex. *J. Comp. Neurol.* 467, 607-627.
92. [Mahalanobis et al., 1949] Mahalanobis, P. C., Majumda, D. N., and Rao, C. R., 1949. Anthropometric survey of the united provinces. A statistical study. *Sankhya* 9, 89-324.
93. [Malikovic et al., 2001] Malikovic, A., Amunts, K., Schleicher, A., Mohlberg, H., Palomero-Gallagher, N., Schormann, T., and Zilles, K., 2001. Cytoarchitecture and stereotactic location of a preoccipital area in the region of V5/MT. *Procee-*

- dings of the 7th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain, 2001, Brighton, Neuroimage 13, S. 908.
94. [Malikovic et al., 2005] Malikovic, A., Amunts, K., Schleicher, A., Mohlberg, H., Eickhoff, S.B., Wilms, M., Palomero-Gallagher, N., Armstrong, E., and Zilles, K., 2005. Cytoarchitectonic analysis of the human extrastriate cortex in the region of V5/MT+: A probabilistic, stereotaxic map of area hOc5. *NeuroImage*, in revision.
95. [Maunsell und Newsome, 1987] Maunsell, J.H.R., and Newsome, W.T., 1987. Visual Processing in monkey extrastriate cortex. *Annu. Rev. Neurosci.* 10, 363-401.
96. [Maunsell und Van Essen, 1983] Maunsell, J. H., and Van Essen, D.C., 1983 The connections of the middle temporal visual area (MT) and their relationship to a cortical hierarchy in the macaque monkey. *J. Neurosci.* 3, 2563-2586.
97. [Maunsell und Van Essen, 1987] Maunsell, J.H.R., and Van Essen, D.C., 1987. Topographic organization of the middle temporal visual area in the macaque monkey. I: Representational biases and the relationship to callosal connections and myeloarchitectonic boundaries. *J. Comp. Neurol.* 266, 535-555.
98. [Mazziotta et al., 1995] Mazziotta, J.C., Toga, A.W., Evans, A., Fox, P., and Lancaster, J., 1995. A probabilistic atlas of the human brain: Theory and rationale for its development. *NeuroImage* 2, 89-101.
99. [Merker, 1983] Merker, B., 1983. Silver staining of cell bodies by means of physical development. *J. Neurosci. Methods* 9, 235-241.
100. [Mohlberg et al., 2003] Mohlberg, H., Lerch, J., Amunts, K., Evans, A.C., and Zilles, K., 2003. Probabilistic cytoarchitectonic maps transformed into MNI space. Presented at the 9th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain, June 16-22 2003, New York. Available on CD ROM in *NeuroImage*, 19(2).

101. [Mohlberg et al., 2005] Mohlberg, H., Herzog, H., Dammers, J., Barnikol, U.B., Tass, P.A., Evans, A.C., Zilles, K., and Amunts, K., 2005. Probabilistic cytoarchitectonic maps as a tool for the analysis of single subject PET and MEG data. Presented at the 11th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain, June 12-16 2005, Toronto. Available on CD-ROM in NeuroImage 26 (1).
102. [Moradi et al., 2003] Moradi, F., Liu L.C., Cheng, K., Waggoner, R.A., Tanaka, K., and Ioannides, A.A., 2003. Consistent and precise localization of brain activity in human primary visual cortex by MEG and fMRI. NeuroImage, 18, 595-609.
103. [Morosan et al., 2001] Morosan, P., Rademacher, J., Schleicher, A., Amunts, K., Schormann, T., and Zilles, K., 2001. Human primary auditory cortex: cytoarchitectonic subdivisions and mapping into a spatial reference system. NeuroImage 13, 684-701.
104. [Naito et al., 1999] Naito, E., Ehrsson, H. H., Geyer, S., Zilles, K., and Roland, P. E., 1999. Illusory arm movements activate cortical motor areas: a positron emission tomography study. J. Neurosci. 19, 6134-6144.
105. [Nakamura et al., 1997] Nakamura, A., Kakigi, R., Hoshiyama, M., Koyama, S., Kitamura, Y., and Shimojo, M., 1997. Visual evoked cortical magnetic fields to pattern reversal stimulation. Cogn. Brain Res. 6, 9-22.
106. [Noachtar et al., 1993] Noachtar, S., Hashimoto, T., and Lüders, H., 1993. Pattern visual evoked potentials recorded from human occipital cortex with chronic subdural electrodes. Electroenceph. and Clin. Neurophysiol. 88, 435-446.
107. [Ono et al., 1990] Ono, M., Kubik, S., and Abernathey, C.D., 1990. Atlas of the Cerebral Sulci. Thieme, Stuttgart.

108. [Orban, 1997] Orban, G.A., 1997. Visual processing in macaque area V5/MT and its satellites (MSTd and MSTv), In: Rockland, K.S., Kaas, J.H., and Petres, A., (Eds.), *Cereb. Cortex* 12, New York: Plenum Press, S. 359-379.
109. [Palmero Soler et al., 2005] Palmero Soler, E., Hadamschek, V., Dammers, J., and Tass, P.A., 2005. A comparison of sLORETA method in the presence of noise with difference. Presented at the 11th International Conference on Functional mapping of the Human Brain, June 12-16 2005, Toronto. Available of CD ROM in *NeuroImage* 26 (1).
110. [Pearson, 1936] Pearson, K., 1936. Method of moments and method of maximum likelihood. *Biometrika* 28, 34-59.
111. [Pfeifer, 1928] Pfeifer, R.A., 1928. *Die Angioarchitektonik der Großhirnrinde*, Julius Springer Verlag, Berlin.
112. [Probst et al., 1993] Probst, T., Plendl, H., Paulus, W., Wist, E.R., and Scherg, M., 1993. Identifikation of the visual motion area (area V5) in the human brain by dipole source analysis. *Exp. Brain Res.* 93, 345-351.
113. [Rademacher et al., 1993] Rademacher, J., Caviness, V.S. Jr., Steinmetz, H., and Galaburda, A.M., 1993. Topographical variation of the human primary cortices: Implications for neuroimaging, brain mapping, and neurobiology. *Cereb. Cortex* 3, 313-329.
114. [Rademacher et al., 2001a] Rademacher, J., Burgel, U., Geyer, T., Schormann, T., Schleicher, a., Freund, H.-J., and Zilles, K. Variability and asymmetry in the human precentral motor system. A cytoarchitectonic and myeloarchitectonic brain mapping study. *Brain* 124, 2232-2258.
115. [Rademacher et al., 2001b] Rademacher, J., Morosan, P., Schormann, T., Schleicher, A., Werner, C., Freund, H.-J., and Zilles, K., 2001. Probabilistic mapping and

- volume measurement of human primary auditory cortex. *NeuroImage* 13, 669-683.
116. [Rademacher et al., 2001c] Rademacher, J., Burgel, U., and Zilles, K., 2001c. Stereotaxic localisation, intersubject variability, and interhemispheric differences of the human auditory thalamocortical system. *NeuroImage* 17, 142-160.
117. [Rademacher et al., 2002] Rademacher, J., Bürgel, U., and Zilles, K., 2002. Stereotaxic localization, intersubject variability, and interhemispheric differences of the human auditory thalamocortical system. *NeuroImage* 17, 142 160.
118. [Raiguel et al., 1999] Raiguel, S.E., Xiao, D.-K., Marcar, V.L., and Orban, G.A., 1999. Response latency of macaque area V5/MT neurons and its relationship to stimulus parameters. *J. Neurophysiol.* 82, 1944-1955.
119. [Rockland und Knutson, 2000] Rockland, K.S., and Knutson, T. 2000. Feedback connections from area MT of the squirrel monkey to areas V1 and V2. *J. Comp. Neurol.* 425, 345-368.
120. [Rockland und Pandya, 1979] Rockland, R.S, and Pandya, D.N., 1979: Laminar origins and cortical connections of the occipital lobe in the rhesus monkey. *Brain Res.* 179, 3-20.
121. [Rockland und Virga, 1989] Rockland, K.S., and Virga, A., 1989. Terminal arbors of individual feedback axons projecting from area V2 to V1 in the macaque monkey: a study using immunohistochemistry of anterogradely transported Phaseolus vulgaris-leucoagglutinin. *J. Comp. Neurol.* 285, 54-72.
122. [Rockland und Virga, 1990] Rockland, K.S., and Virga, A., 1990. Organization of individual cortical axons projecting from area V1 (area 17) to V2 (area 18) in the macaque monkey. *Vis. Neurosci.* 4, 11-28.

123. [Rodman et al., 1986] Rodman, H.R., Gross, C.G., and Albright, T.D., 1986. Responses of Neurons in Visual area MT after removal of the superior colliculus. *Neurosci. Abstr.* 12, 1369.
124. [Rodman et al., 1989] Rodman, H.R., Gross, C.G., and Albright, T.D., 1989. Afferent Basis of Visual Response Properties in area MT of the Macaque: I. Effects of Striate Cortex Removal. *J. Neurosci.* 9, 2033-2050.
125. [Rodman et al., 1990] Rodman, H.R., Gross, C.G., and Albright, T.D., 1990. Afferent basis of visual response properties in area MT of the macaque. II. Effects of superior colliculus removal. *J. Neurosci.* 10, 1154-1164.
126. [Roland und Zilles, 1994] Roland, P.E., and Zilles, K., 1994. Brain atlases- a new research tool. *Trends Neurosci.* 17, 458-467.
127. [Roland und Zilles, 1996] Roland, P.E., and Zilles, K., 1996. The developing European computerized human brain database for all imaging modalities. *NeuroImage* 4, 39-47.
128. [Roland und Zilles, 1998] Roland, P.E., and Zilles, K., 1998. Structural divisions and functional fields in the human cerebral cortex. *Brain Res. Rev.* 26, 87-105.
129. [Rottschy et al., 2005] Rottschy, C., Eickhoff, S., Schleicher, A., Mohlberg, H., Zilles, K., and Amunts, K., 2005. The cytoarchitecture of the ventral extrastriate human visual cortex. Presented at the 11th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain, June 12-16 2005, Toronto. Available on CD ROM in *NeuroImage* 26 (1).
130. [Sandell und Schiller, 1982] Sandell, J.H., and Schiller, P.H., 1982. Effect of cooling area 18 on striate cortex cells in the Squirrel monkey. *J. Neurophysiol.* 48, 38-48.
131. [Sarkisov et al., 1949] Sarkisov, S.A., Filimonoff, I.N., and Preobrashenskaya, N.S., 1949. Cytoarchitecture of the Human Cortex Cerebri. *Medgiz, Moscow*.

- 132. [Schleicher und Zilles, 1990] Schleicher, A., and Zilles, K., 1990. A quantitative approach to cytoarchitectonics: Analysis of structural inhomogeneities in nervous tissue using an image analyzer. *J. Microsc.* 157, 367-381.
- 133. [Schleicher et al., 1998] Schleicher, A., Amunts, K., Geyer, S., Kowalski, T., and Zilles, K., 1998. An observer-independent cytoarchitectonic mapping of the human cortex using a stereological approach. *Acta Stereol.* 17, 75-82.
- 134. [Schleicher et al., 1999] Schleicher, A., Amunts, K., Geyer, S., Morosan, P., and Zilles, K., 1999. Observer-independent method for microstructural parcellation of cerebral cortex: A quantitative approach to cytoarchitectonics. *NeuroImage* 9, 165-177.
- 135. [Schleicher et al., 2000] Schleicher, A., Amunts, K., Geyer, S., Kowalski, T., Schormann, T., Palomero-Gallagher, N., and Zilles, K. 2000. A stereological approach to human cortical architecture: identification and delineation of cortical areas. *J. Chem. Neuroanat.* 20, 31-47.
- 136. [Schoenfeld et al., 2002] Schoenfeld, M.A., Noesselt, T., Poggel, D., Tempelmann, C., Hopf, J.-M., Woldorff, M.G., Heinze, H.-J., and Hillyard, S.A., 2002. Analysis of pathways mediating preserved vision after striate cortex lesions. *NeuroImage* 17, 769-779.
- 137. [Schormann und Zilles, 1998] Schormann, T., and Zilles, K., 1998. Three-dimensional linear and nonlinear transformations: An integration of light microscopical and MRI data. *Human Brain Mapping* 6, 339-347.
- 138. [Schroeder et al., 1991] Schroeder, C.E., Tenke, C.E., Givre, S.J., Arezzo, J.C., and Vaughan Jr., H.G., 1991. Striate cortical contribution to the surface-recorded pattern-reversal VEP in the alert monkey, *Vision Res.* 31, 1143-1157.

- 139. [Sekuler und Blake, 1990] Sekuler, R., and Blake, R., 1990. Perception. McGraw-Hill, New York
- 140. [Sherman und Guillery, 2003] Sherman, S.M. and Guillery, R.W., 2004 The visual relays in the thalamus. In: Chalupa, L.M. and Werner, J.S. (Eds.), The Visual Neurosciences Vol 1. The MIT Press, Cambridge, S 564-591.
- 141. [Shigeto et al., 1998] Shigeto, H., Tobimatsu, S., Yamamoto, T., Kobayashi, T., and Kato, M., 1998. Visual evoked cortical magnetic responses to checkerboard pattern reversal stimulation: A study on the neural generators of N75, P100 and N145. J. Neurol. Sci. 156, 186-194.
- 142. [Shipp und Zeki, 1989] Shipp, S., and Zeki, S., 1989. The organization of connections between areas V5 and V1 in macaque monkey visual cortex. Eur. J. Neurosci. 1, 309-332.
- 143. [Shipp, 2003] Shipp, S., 2003. The functional logic of cortico-pulvinar connections. Phil. Trans. R. Soc. Lond. Biol. Sci. 358, 1605-1624.
- 144. [Sillito und Jones, 2003] Sillito, A., and Jones, H.E., 2003. Feedback systems in visual processing. In: Chalupa, L. M. and Werner, J. S. (Eds.), The Visual Neurosciences Vol 1. The MIT Press, Cambridge, S. 609-624.
- 145. [Sincich et al., 2004] Sincich, L.C., Park, K.F., Wohlgemuth, M.J., and Horton, J.C., 2004. Bypassing V1: a direct geniculate input to area MT. Nature Neurosci. 7, 1123-1128.
- 146. [Speckmann, 1988] Speckmann, E.-J., (Ed.), 1988. Einführung in die Neurophysiologie, zweite unveränderte Auflage, Wiss. Buchges. (Die Medizin), Darmstadt, 1988, S. 8-29.

147. [Standage und Benevento, 1983] Standage, G.P., and Benevento, L.A., 1983. The organization of connections between the pulvinar and visual area MT in the macaque monkey. *Brain Res.* 262, 288294.
148. [Steinmetz et al., 1990] Steinmetz, H., Rademacher, J., Jäncke, L., Huang, Y.X., Thron, A., and Zilles, K., 1990. Total surface of temporoparietal intrasylvian cortex: Diverging left-right asymmetries. *Brain Lang.* 39, 357-372.
149. [Stephen et al., 2002] Stephen, J.M., Aine, C.J., Christner, R.F., Ranken, D., Huang, M., and Best, E., 2002. Central versus peripheral visual field stimulation results in timing differences in dorsal stream sources as measured with MEG. *Vision Res.* 42, 30593074.
150. [Steriade et al., 1990] Steriade, H., Jones, E.G., and Llinás, R., 1990. *Thalamic Oscillations and Signaling*. John Wiley & Sons, New York.
151. [Talairach und Tournoux, 1988] Talairach, J., and Tournoux, P., 1988. *Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain*. Thieme Verlag, Stuttgart.
152. [Tass et al. 2003] Tass, P.A., Fieseler, T., Dammers, J., Dolan, K., Morosan, P., Majtanik, M., Boers, F., Muren, A., Zilles, K., and Fink, G.R., 2003. Synchronization tomography: a method for three-dimensional localization of phase synchronized neuronal populations in the human brain using magnetoencephalography. *Phys. Rev. Lett.* 90, 1-088101-4.
153. [Taylor et al., 1999] Taylor, J.G., Ioannides, A.A., and Müller-Gärtner, H.W., 1999. Mathematical analysis of lead field expansions. *IEEE Trans. Med. Imag.* 18, 151-163.
154. [Teyler et al., 1975] Teyler, T. J., Cuffin, B.N., and Cohen, D., 1975. The visual evoked magnetoencephalogram. *Life Sci.* 17, 683-693.

- 155. [Tobimatsu, 2002] Tobimatsu, S., 2002. Transient and steady-state VEPs-reappraisal. Int. Congr. Ser. 1232, 207-211.
- 156. [Toga und Mazziotta, 2000] Toga, A.W., and Mazziotta J.C. (Eds.), 2000. Brain Mapping. The Systems. Academic Press, San Diego.
- 157. [Tootell und Taylor, 1995] Tootell, R.B.H., and Taylor, J.B., 1995. Anatomical evidence for MT and additionell cortical areas in humans. Cereb. Cortex 1, 39-55.
- 158. [Tootell et al., 1998] Tootell, R.B.H., Hadjikhani, N.K., Mendola, J.D., Marrett, S., and Dale, A.M. 1998. From retinotopie to recognition: fMRI in human visual cortex. Trends Cogn. Sci. 2, 174-183.
- 159. [Tootell et al., 1995] Tootell, R.B.H., Reppas, J.B., Kwong, K.K., Malach, R., Born, R.T., Brady, T.J., Rosen, B.R. and Belliveau, J.W., 1995. Functional analysis of human MT and related visual cortical areas using magnetic resonance imaging. J. Neurosci. 15, 3215-3230.
- 160. [Tzelepi et al., 2001] Tzelepi, A., Ioannides A.A., and Poghosyan V., 2001. Early (N70m) neuromagnetic signal topography and striate and extrastriate generators following pattern onset quadrant stimulation. NeuroImage 13, 702-718.
- 161. [Ungerleider et al., 1984] Ungerleider, L.G., Desimone, R., Galkin, T.W., and Mishkin, M., 1984. Subcortical projections of area MT in the macaque, J. Comp. Neurol. 223, 368-386.
- 162. [Uylings et al., 1999] Uylings, H.B.M., Malofeeva, L.I., Bogolepova, L.N., Amunts, K., and Zilles, K., 1999. Broca's language area from a neuroanatomical and development perspective. In: Brown, C.M., and Hagoort, P. (Eds.), The Neurocognition of Language, Oxford University Press, S. 319-336.

163. [Van Essen et al., 1990] Van Essen, D.C., Felleman, D.J., DeYoe, E.A., Olavarria, J., and Knierim, J., 1990. Modular and hierarchical organization of extrastriate visual cortex in the macaque monkey. *Cold Spring Harbor Symp. Quant.* 55, 679-696.
164. [Vanni et al., 2001] Vanni, S., Tanskanen, T., Seppa, M., Uutela, K., and Hari, R., 2001. Coinciding early activation of the human primary visual cortex and antero-medial cuneus. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 98, 2776-2780.
165. [Walters et al., 2003] Walters, N.B., Egan, G.F., Kril, J.J., Kean, M., Waley, P., Jenkinson, M., and Watson, J.D.G., 2003. In vivo identification of human cortical areas using high-resolution MRI: An approach to cerebral structure-function correlation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 100, 2981-2986.
166. [Wilms et al., 2005] Wilms, M., Malikovic, A., Eickhoff, S., Specht, K., Mohlberg, H., Katrin Amunts, and Fink, G.R., 2005. Comparing functional and cytoarchitectonic data of human V5/MT+. Presented at the 11th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain, June 12-16 2005, Toronto. Available on CD ROM in *NeuroImage* 26 (1).
167. [Wree et al., 1982] Wree, A., Schleicher, A., and Zilles, K., 1982. Estimation of volume fractions in nervous tissue with an image analyzer. *J. Neurosci. Methods* 6, 29-43.
168. [Yoshida und Benevento, 1981] Yoshida, K., and Benevento, L.A., 1981. The projection from the dorsal lateral geniculate nucleus of the thalamus to extrastriate visual association cortex in the macaque monkey. *Neurosci Lett.* 10, 103-108.
169. [Yukie und Iwai, 1981] Yukie, M., and Iwai, E., 1981. Direct projection from the dorsal lateral geniculate nucleus to the prestriate cortex in macaque monkeys. *J. Comp. Neurol.* 201, 81-97.

170. [Zeki, 1969] Zeki, S.M., 1969. Representation of the central visual fields in prestriate cortex of monkey. *Brain Res.* 14, 271-291.
171. [Zeki, 1971] Zeki, S.M., 1971. Convergent input from the striate cortex (area 17) to the cortex of the superior temporal sulcus in the rhesus monkey. *Brain Res.* 28, 338-340.
172. [Zeki, 1974] Zeki, S.M., 1974. Functional organization of a visual area in the posterior bank of the superior temporal sulcus of the rhesus monkey. *J. Physiol. (London)* 236, 549-573.
173. [Zeki 1978a] Zeki, S.M., 1978a. Functional specialization in the visual cortex of the rhesus monkey. *Nature* 274, 423-428.
174. [Zeki, 1978b] Zeki, S.M., 1978b. Uniformity and diversity of structure and function in rhesus monkey prestriate visual cortex. *J. Physiol.* 277, 273-290.
175. [Zeki, 1990] Zeki, S.M., 1990. Parallelism and functional spezialisation in human visual cortex. *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.* 55, 651-661.
176. [Zeki et al., 1991] Zeki, S., Watson, J.D., Lueck, C.J., Friston, K.J., Kennard, C., and Frackowiak, R.S.J., 1991. A direct demonstration of functional spezialisation in human visual cortex. *J. Neurosci.* 11, 641-649.
177. [Zilles et al., 1978] Zilles, K., Schleicher, A., and Kretschmann, H.-J., 1978. Quantitative Darstellung cytoarchitektonischer Areale im Cortex von *Tupaia belangeri* und SPF-Katze. *Verh. Anat. Ges.* 72, 409-411.
178. [Zilles et al., 1986] Zilles, K., Armstrong, E., Schlaug, G., and Schleicher, A., 1986. Quantitative cytoarchitectonics of the posterior cingulate cortex in primates. *J. Comp. Neurol.* 253, 514-524.

179. [Zilles et al., 1988] Zilles, K., Armstrong, E., Schleicher, A., and Kretschmann, H.-J., 1988. The human pattern of gyrification in the cerebral cortex. *Anat. Embryol.* 179, 173-179.
180. [Zilles et al., 1995] Zilles, K., Schlaug, G., Matelli, M., Luppino, G., Schleicher, A., Qü, M., Dabringhaus, A., Seitz, R., and Roland, P.E., 1995. Mapping of human and macaque sensorimotor areas by integrating architectonic, transmitter receptor, MRI and PET data. *J. Anat.* 187, 515-537.
181. [Zilles et al., 1997] Zilles, K., Schleicher, A., Langemann, C., Amunts, K., Morosan, P., Palomero-Gallagher, N., Schormann, T., Mohlberg, H., Bürgel, U., Steinmetz, H., Schlaug, G., and Roland, P.E., 1997. Quantitative analysis of sulci in the human cerebral cortex: development, regional heterogeneity, gender difference, asymmetry, intersubject variability and cortical architecture. *Human Brain Mapping* 5, 218-221.
182. [Zilles und Clarke, 1997] Zilles, K., and Clarke, S., 1997. Architecture, connectivity and transmitter receptors of human extrastriate visual cortex: comparison with non-human primates. In: Kaas, J. H., Rockland, K.S., and Peters, A. (Eds.), *Cerebral Cortex, Extrastriate Cortex in Primates*, Vol. 12. Plenum Press, New York/London, S. 673-742.
183. [Zilles et al., 2002a] Zilles, K., Palomero-Gallagher, N., Grefkes, C., Scheperjans, F., Boy, C., Amunts, K., and Schleicher, A., 2002a. Architectonics of the human cerebral cortex and transmitter receptor fingerprints: reconciling functional neuroanatomy and neurochemistry. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 12, 587-599.
184. [Zilles et al., 2002b] Zilles, K., Schleicher, A., Palomero-Gallagher, N., and Amunts, K., 2002b. Quantitative analysis of cyto- and receptor architecture of the human brain. In: Mazziotta, J.C., and Toga, A. (Eds.), *Brain Mapping: The Methods*, 2nd. Ed. Academic Press, San Diego, S. 573-602.

185. [Zilles, 2004] Zilles, K., 2004. Architecture of the human cerebral cortex. Subtitle: regional and laminar organization. In: Paxinos, G., and Mai, J.K. (Eds.), The Human Nervous System, 2nd Ed. Elsevier, S. 997-1042.

186. [Zimmerman et al., 1970] Zimmerman, J.E., Thiene, P., and Harding, J.T., 1970. Design and operation of stable rf-biased superconducting point-contact quantum devices and a note on the properties of perfectly clean metal contacts. J. Appl. Phys. 41, 1572-1580.

Kapitel 8

Vorabveröffentlichungen zu den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit

- Barnikol, U.B., Amunts, K., Dammers, J., Fieseler, T., Malikovic, A., Mohlberg, H., Zilles, K., Niedeggen, M., and Tass, P.A., 2005. Pattern reversal visual evoked responses of V1/V2 and V5/MT as revealed by MEG combined with probabilistic cytoarchitectonic maps. *NeuroImage*, 2006 May 15;31(1):86-108. Epub 2006 Feb 15.
 - Barnikol, U.B., Niedeggen, M., Amunts, K., Dammers, J., Fieseler, T., Malikovic, A., Mohlberg, H., Zilles, K., and Tass, P.A., 2005d. Pattern reversal stimuli elicit complex synchronized responses of the alpha rhythm in areas V1/V2 and V5 as revealed by MEG. *Soc. Neurosci. Abstr.* 2005, Program No. 284.16. 2005 Abstract Viewer. Washington, DC: Society for Neuroscience.
- item Barnikol, U.B., Fieseler, T., Dammers, J., Wuttich, S., Boers, F., Muren, A., Hesselmann, G., Mohlberg, H., Malikovic, A., Amunts, K., Zilles, K., Niedeggen, M.,

and Tass, P.A., 2005b. Complex responses and transient synchronization of visual areas V1 and V5- Stochastic phase resetting analysis combined with probabilistic cytoarchitectonic maps. Presented at the 11th International Conference on Functional mapping of the Human Brain, June 12-16 2005, Toronto. Available on CD ROM in NeuroImage 26 (1).

- Barnikol, U.B., Dammers, J., Fieseler, T., Wuttich, S., Boers, F., Muren, A., Hesselmann, G., Mohlberg, H., Malikovic, A., Amunts, K., Zilles, K., Niedeggen, M., and Tass, P.A., 2005a. Visual evoked responses to pattern reversal stimulation of cytoarchitectonically identified visual cortical areas- a magnetoencephalography study. Eur. J. Physiol. 449, S. 43.
- Barnikol, U.B., Dammers, J., Fieseler, T., Wuttich, S., Boers, F., Muren, A., Hesselmann, G., Mohlberg, H., Malikovic, A., Amunts, K., Zilles, K., Niedeggen, M., and Tass, P.A., 2004. Differential activation of visual areas V1 and V5 by pattern reversal stimulation - an MEG study. Proceedings of the 14th International Conference on Biomagnetism, 2004, Boston, S. 447.

Kapitel 9

Anhang: Zeitpunkte und relative Amplituden der Aktivierungen in V1 und V5

Die bei den sieben Probanden jeweils der N75m, P100m und N145m zugrundeliegenden Aktivierungen in V1/V2 und V5 werden in diesem Anhang tabellarisch aufgelistet. Sie gehen in die in Abschnitt 3.2 beschriebene Statistik als Ausgangsdaten ein.

N75m

Proband	Area	Zeitpunkt	rel. Amp.
1	V1	45 ms	0.019
2	V1/V2	48 ms	0.013
3	V1/V2	52 ms	0.1601
4	V1/V2	29 ms	0.0108
5	V1/V2	41 ms	0.0083
6	V1/V2	55 ms	0.0352
7	V1/V2	45 ms	0.0513

Tabelle 6: Die der N75m zugrundeliegenden Aktivierungen von V1/V2 in allen Probanden: Zeitpunkt der Maxima der Aktivierung, d.h. Zeitpunkt der Maxima der Beträge der relativ zum Reizbeginn gemittelten Stromdichte ('Zeitpunkt') und relative Amplitude, d.h. Amplitude des jeweiligen Maximums dividiert durch die maximale Amplitude des Betrags der jeweiligen single run-Stromdichte ('rel. Amp.').

P100m

Proband	Area	Zeitpunkt	rel. Amp.	Area	Zeitpunkt	rel. Amp.
1	V1/V2	95 ms	0.356	V5	81 ms	0.555
2	V1/V2	106 ms	0.177	V5	127 ms	0.845
3	V1/V2	109 ms	1.327	V5	116 ms	1.437
4	V1/V2	103 ms	0.077	V5	74 ms	1.421
5	V1/V2	92 ms	1.052	V5	77 ms	0.272
6	V1/V2	96 ms	0.258	V5	86 ms	1.904
7	V1/V2	94 ms	0.524	V5	63 ms	0.809

Tabelle 7: Die der P100m zugrundeliegenden Aktivierungen von V1/V2 und V5 in allen Probanden: Zeitpunkt der Maxima der Aktivierung ('Zeitpunkt') und relative Amplitude ('rel. Amp.').

N145m

Proband	Area	Zeitpunkt	rel. Amp.	Area	Zeitpunkt	rel. Amp.
1	V1/V2	181 ms	0.389	V5	148 ms	1.047
2	V1/V2	135 ms	0.532	V5	168 ms	0.779
3	V1/V2	164 ms	0.185	V5	172 ms	1.731
4	V1/V2	150 ms	0.940	V5	148 ms	3.007
5	V1/V2	128 ms	0.149	V5	149 ms	1.728
6	V1/V2	146 ms	2.599	V5	138 ms	2.348
7	V1/V2	121 ms	0.929	V5	161 ms	1.109

Tabelle 8: Die der N145m zugrundeliegenden Aktivierungen von V1/V2 und V5 in allen Probanden: Zeitpunkt der Maxima der Aktivierung ('Zeitpunkt') und relative Amplitude ('rel. Amp.').

sehr späte V1/V2-Aktivierung

Proband	Area	Zeitpunkt	rel. Amp.
1	V1	190 ms	0.509
2	V1/V2	217 ms	0.798
3	V1/V2	249 ms	0.214
4	V1/V2	183 ms	0.294
5	V1/V2	219 ms	2.001
6	V1/V2	161 ms	0.617

Tabelle 10: Die sehr späte Aktivierung von V1/V2 in sechs Probanden: Zeitpunkt der Maxima der Aktivierung ('Zeitpunkt') und relative Amplitude ('rel. Amp.').

Späte V5-Aktivierung

Proband	Area	Zeitpunkt	rel. Amp.
1	V5	236 ms	0.323
2	V5	289 ms	0.198
3	V5	231 ms	0.357
4	V5	266 ms	1.130
5	V5	222 ms	0.492
6	V5	195 ms	1.630
7	V5	237 ms	0.489

Tabelle 9: Die späte Aktivierung von V5 in allen Probanden: Zeitpunkt der Maxima der Aktivierung ('Zeitpunkt') und relative Amplitude ('rel. Amp.').

Kapitel 10

Lebenslauf

Birgit Utako Barnikol, geboren am 25 Juli 1974 in Göttingen,

- Staatsangehörigkeit: deutsch
- Konfession: evangelisch-lutherisch
- Vater: Heinz Ulrich Barnikol, Mediziner und Molekulargenetiker am Max-Planck-Institut für Experimentelle Medizin in Göttingen.
- Mutter: Shitsu Barnikol-Watanabe, Biochemikerin und Molekulargenetikerin am Max-Planck-Institut für Experimentelle Medizin in Göttingen.
- Zwilling Bruder: Thomas Teijo Barnikol, Mediziner an der Charité in Berlin.
- 1981 – 1985: Brüder-Grimm Grundschule in Göttingen.
- 1985 – 1994: Humanistisches Max-Planck-Gymnasium in Göttingen
(07/1994 Erlangung der Hochschulreife, Großes Latinum und Graecum).
- 08 und 09/1994: Sprachschule an der Swan School of English in Oxford.
- WS 1994/1995: Studium der Philosophie an der Georg-August-Universität zu Göttingen.

- SS/1995: Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität zu Düsseldorf.
- 1997: Praktikum am Max-Planck-Institut für Experimentelle Medizin, Abteilung Immunchemie, Professor Dr. med. Norbert Hilschmann.
- 03/1998: Ärztliche Vorprüfung.
- 03/1999: Praxisfamulatur im Fach Orthopädie, Praxis Diederichsen, Düsseldorf.
- 08/1999: 1. Ärztliche Prüfung.
- 09/1999: Famulatur im Fach Psychiatrie in den Rheinischen Kliniken für Psychiatrie und Psychotherapie der Heinrich-Heine-Universität zu Düsseldorf, Universitätsprofessor Dr. med. Wolfgang Gaebel, Direktor Rheinischen Kliniken für Psychiatrie und Psychotherapie der Heinrich-Heine-Universität zu Düsseldorf.
- 02/2000: Famulatur im Fach Neurologie im Neurotherapie Zentrum (NTC) in Düsseldorf, Professor Dr. med. Volker Homberg.
- 09 und 10/2000: Famulatur im Fach Pneumologie im Keio University Hospital, Keio University of Tokio bei Universitätsprofessor Dr. med. Kazuhiro Yamaguchi; Hospitantz im Fach Neurologie, Gerontologie bei Professor Dr. med. Yuichi Ichinose.
- SS/2001: Freisemester für die wissenschaftliche Tätigkeit in den Rheinischen Kliniken für Psychiatrie und Psychotherapie der Heinrich-Heine-Universität zu Düsseldorf bei Universitätsprofessor Dr. med. Wolfgang Gaebel, Direktor Rheinischen Kliniken für Psychiatrie und Psychotherapie der Heinrich-Heine-Universität zu Düsseldorf, in Kooperation mit der Arbeitsgruppe MEG und Hirnschrittmacher im Institut für Medizin am Forschungszentrum Jülich bei Universitätsprofessor Dr. med. Dr. rer. nat. Peter A. Tass
- 08/2001: 2. Ärztliche Prüfung

-
- 10/2001 – 10/2002: Praktisches Jahr des Medizinstudiums.

1. Tertial: Fach Psychiatrie in den Rheinischen Kliniken für Psychiatrie und Psychotherapie an der Heinrich-Heine-Universität zu Düsseldorf, Universitätsprofessor Dr. med. Wolfgang Gaebel.

2. Tertial: Fach Hämato-Onkologie und Infektionskrankheiten im Chualalongkorn University Hospital of Bangkok, Chualalongkorn University of Bangkok, Chairman Dr. med. Intragumtornchia Tani und Universitätsprofessor Dr. med. Henry Wilde.

3. Tertial: Fach Kinderchirurgie und Allgemeinchirurgie am Universitätskrankenhaus der Heinrich-Heine-Universität zu Düsseldorf, Universitätsprofessor Dr. med. Ulrich Willnow und Universitätsprofessor Dr. med. Hans-Dietrich Röher.

- 12/2002: 3. Ärztliche Prüfung

- 01/2003 – 06/2003: Wissenschaftliche Tätigkeit in den Rheinischen Kliniken für Psychiatrie und Psychotherapie der Heinrich-Heine-Universität zu Düsseldorf bei Universitätsprofessor Dr. med. Wolfgang Gaebel in Kooperation mit der Arbeitsgruppe MEG & Hirnschrittmacher im Institut für Medizin des Forschungszentrums Jülich bei Universitätsprofessor Dr. med. Dr. rer. nat. Peter A. Tass.

- seit 06/2003 wissenschaftliche Mitarbeiterin im Institut für Medizin des Forschungszentrums Jülich, Arbeitsgruppe MEG & Hirnschrittmacher bei Universitätsprofessor Dr. med. Dr. rer. nat. Peter A. Tass.

Im Rahmen des Projekts neuromodulatorische Tiefenhirnstimulations-Techniken klinisch-neurologische Tätigkeit (Ärztin in der Weiterbildung) unter Anleitung von Herrn Universitätsprofessor Dr. med. Hans-Joachim Freund an der Klinik für Stereotaxie und Neurochirurgie an der Universität zu Köln bei Universitätsprofessor Dr. med. Volker Sturm, Direktor der Klinik für Stereotaxie und funktionelle Neurochirurgie der Universität zu Köln.

- 10/2003: Vergabe des Dissertationsthemas der vorliegenden Arbeit.
- 11/2004 Erlangung der Ärztlichen Vollapprobation.
- 09/2005 Medizinische Doktorprüfung (summa cum laude).
- seit 01/2005 wissenschaftliche Mitarbeiterin am virtuellen Institut für Neuromodulation am Forschungszentrum Jülich, Universitätsprofessor Dr. med. Dr. rer. nat. Peter A. Tass.

1. **Methoden zur integrierten Analyse metabolischer Netzwerke unter stationären und instationären Bedingungen**
von S. A. Wahl (2008), 245 Seiten
ISBN: 978-3-89336-506-7
2. **Strukturelle Untersuchungen an membranassoziierten Proteinen: NMR-Strukturen des HIV-1 Virus Protein U (39-81) und des humanen CD4 (372-433)**
von M. Wittlich (2008), XVIII, 185 Seiten
ISBN: 978-3-89336-510-4
3. **Identifizierung von physiologischen und artifiziellen Liganden von GABARAP und Charakterisierung der resultierenden Interaktionen**
von J. Mohrlüder (2008), V, 158 Seiten
ISBN: 978-3-89336-511-1
4. **Struktur und Funktion von Transaminasen aus *Corynebacterium glutamicum***
von J. Marienhagen (2008), VI, 154 Seiten
ISBN: 978-3-89336-512-8
5. **Implementierung eines Funk-Protokolls (IEEE 802.15.4) und Entwicklung eines adaptiven Zeitsynchronisationsverfahrens für ein Netzwerk intelligenter und autarker Sensoren**
von M. Schlösser (2008), 77 Seiten
ISBN: 978-3-89336-519-7
6. **Etablierung und Optimierung der sekretorischen Gewinnung thermostabiler Lipasen in Gram-positiven Bakterien**
von H. Brundiek (2008), VIII, 154 Seiten
ISBN: 978-3-89336-520-3
7. **Visuospatial Attention: Neural Correlates and Pharmacological Modulation in Healthy Subjects and Patients with Spatial Neglect**
by S. Vossel (2008), XIV, 176 pages
ISBN: 978-3-89336-526-5
8. **Analyse des Substratspektrums der ClpCP-Protease aus *Corynebacterium glutamicum***
von J.-E. Schweitzer (2008), V, 130 Seiten
ISBN: 978-3-89336-528-9
9. **Adaptive Verfahren zur automatischen Bildverbesserung kernspintomographischer Bilddaten als Vorverarbeitung zur Segmentierung und Klassifikation individueller 3D-Regionen des Gehirns**
von J. Castellanos (2008), VI, 100 Seiten
ISBN: 978-3-89336-539-5

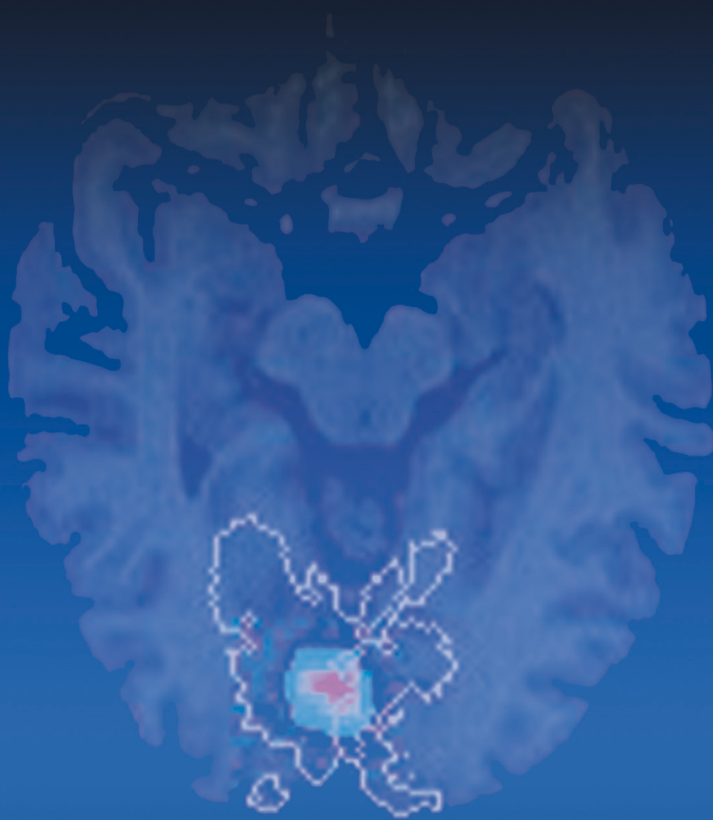
10. **Posttranslationale Regulation der 2-Oxoglutarat-Dehydrogenase in *Corynebacterium glutamicum***
von C. Schultz (2009), VII, 151 Seiten
ISBN: 978-3-89336-560-9
11. **MtrA, ein bifunktionaler Antwortregulator aus *Corynebacterium glutamicum***
von M. Brocker (2009), VI, 125 Seiten
ISBN: 978-3-89336-561-6
12. **Strukturelle Charakterisierung von GABRAP-Ligand-Interaktionen**
von Y. Thielmann (2009), 166 Seiten (getr. pag.)
ISBN: 978-3-89336-563-0
13. **Acceleration on an image reconstruction algorithm for Positron Emission Tomography using a Graphics Processing Unit**
by T. Felder (2009), 97 pages
ISBN: 978-3-89336-566-1
14. **NMR-Lösungsstruktur der Loopregion Tyr⁶⁷ - Leu⁷⁷ des visuellen Arrestins im Komplex mit photoaktiviertem Rhodopsin**
von S. Feuerstein (2009), XVI, 140 Seiten
ISBN: 978-3-89336-571-5
15. **Development of a Process for the Cleavage of a Mucin Fusion Protein by Enterokinase**
by T. Kubitzki (2009), IV, 133 pages
ISBN: 978-3-89336-575-3
16. **Children's health and RF EMF exposure**
project coord. P. Wiedemann (2009), 49 pages
ISBN: 978-3-89336-594-4
17. **Entwicklung einer Signalerfassungselektronik für eine Halbleiter-Photomultiplier (SiPM) Matrix**
von C. Parl (2009), IV, 128 Seiten
ISBN: 978-3-89336-595-1
18. **Medienorientierung biomedizinischer Forscher im internationalen Vergleich**
Die Schnittstelle von Wissenschaft & Journalismus und ihre politische Relevanz
herausg. von H. P. Peters (2009), 364 Seiten
ISBN: 978-3-89336-597-5
URN: urn:nbn:de: 0001-00542
19. **Identifizierung von Interaktionspartnern für HIV-1 Nef und ihre potentielle Relevanz bei der Entwicklung der HIV-assozierten Demenz**
von J. Mötter (2010), VI, 172 Seiten
ISBN: 978-3-89336-604-0

20. **Biotransformationen mit Cytochrom P450 Monooxygenasen**
von D. Zehentgruber (2010), XI, 147 Seiten
ISBN: 978-3-89336-605-7

21. **Studies on central carbon metabolism and respiration of *Gluconobacter oxydans* 621H**
by T. Hanke (2010), 120 pages
ISBN: 978-3-89336-607-1

22. **Prozessentwicklung zur Produktion von 2-Keto-L-Gulonsäure, einer Vitamin C- Vorstufe**
von B. Osterath (2010), XXI, 213 Seiten
ISBN: 978-3-89336-612-5

23. **Visuell evozierte Antworten der corticalen Areale V1/V2 und V5/MT nach Schachbrettmusterumkehrreizung – Magnetenzephalographische Untersuchungen in Kombination mit cytoarchitektonischen Wahrscheinlichkeitskarten**
von B. U. Barnikol (2010), IV, 138 Seiten
ISBN: 978-3-89336-615-6



Gesundheit / Health
Band / Volume 23
ISBN 978-3-89336-615-6